

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013

THESE n°

<p>EVALUATION DES BESOINS DES PATIENTS ATTEINTS DE MYASTHENIE, PARTICULIEREMENT DU POINT DE VUE DU PHARMACIEN</p>

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

AURELIE CASTELEYN

Née le 01 octobre 1987 à SAINT POL SUR MER (59)

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

Le 06 juin 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean CALOP

Membres

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean CALOP

Monsieur le Professeur Benoît ALLENET

Madame le Docteur Claire CHAPUIS

Madame le Docteur Maryline CZERKIEWICZ

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
----------------	-------	----------------------------------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie (HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis (D.P.M)
-----------------	-----------------------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

ATER (n= 6)

DAYDE	David	ATER Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER	Mathieu	ATER Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU	Anis	ATER Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI	Marion	ATER Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN	Sylvia	ATER Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER	Myriam	ATER Biochimie (LECA-UJF)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour: 21/04/2013

Remerciements

Merci...

A mon maître de thèse le Professeur Jean Calop, pour avoir accepté de m'accompagner au cours de ce projet, et qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse. La tâche s'est avérée difficile comme prévue, mais si vous nous avez inculqués tout au long de notre cursus l'esprit Pharmacie Clinique, j'espère que ce travail le reflète bien. Le point final est enfin posé ! Merci pour tout...

A Claire Chapuis, pour tes compétences, ta gentillesse et tous ces bons moments passés en service de Maladies infectieuses pour ma 5HU. Merci pour avoir accepté de faire partie de mon jury avec tant d'engouement, mais aussi et surtout pour m'avoir soutenue et encouragée dès le début dans cette aventure. Tu as été la première à croire en cette thèse et je t'en remercie infiniment...

A Benoît Allenet, merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Pour la qualité de vos cours dispensés tout au long de nos études, pour nous avoir fait découvrir l'éducation thérapeutique qui semble l'avenir de notre métier, un grand merci.

A Maryline Czerkiewicz, pour le plaisir que tu me fais de faire partie de mon jury, pour ta présence en ce jour J tant attendu qui marque un tournant dans ma vie. Ma vie d'étudiante désormais derrière moi, j'espère suivre ton parcours ; je t'admire en tant que personne mais aussi en tant que pharmacien. Je ne peux te souhaiter que de bonheur et de la réussite dans le grand projet qui est le tien : devenir titulaire et grand chef !

Aux patients, qui ont accepté de me rencontrer et qui m'ont fait confiance. J'espère que ce travail pourra être exploité afin d'améliorer votre qualité de vie, via notre collaboration avec les autres professionnels de santé et l'association de patients.

Aux membres de l'AFM, notamment aux bénévoles de l'accueil téléphonique basé sur Paris, pour votre gentillesse et votre intérêt. Un énorme merci aux bénévoles de l'AFM basée sur Echirolles, tout particulièrement à Monsieur Eric Baudet. Merci pour votre aide précieuse, pour votre investissement dans ce projet. Pour m'avoir permis de rencontrer des patients qui m'ont beaucoup apporté. J'admire et respecte votre travail et souhaite que cette thèse puisse permettre au patient de mieux vivre avec sa pathologie.

Aux médecins qui m'ont permis de contacter des patients et ainsi d'aboutir à ce travail.

... A mes collègues et amis...

A mon équipe favorite de G Girls que je serais toujours la première à supporter !
Merci pour tous ces bons moments passés à la fac, et ses alentours, bien sûr !

A ma meilleure amie, binôme et marraine de sa Brioche : Charly. Il me paraît loin le temps où, de ta petite voix aiguë, tu me demandais : « On s'met ensemble ? » pour un TP de P2... Depuis, des années sont passées, nos voix sont peut être plus graves, et on a vu défilé des soirées pharma, une pseudo-colocation avec ciné du dimanche soir pour mieux vivre le retour à la vie étudiante sur Gre, une soirée internat trop arrosée avec citrate de bétaine à la clef, des voisins trop mélomanes, des soirées Koh-Lanta très équilibrées, l'adoption d'une Brioche avec sa boille... Un grand merci pour tous ces bons moments et ton soutien sans failles. Bientôt sortir entre docteurs...

A ma deuxième mômman, Steph, ma Gorgette adorée. Tu as toujours été d'une patience admirable et je ne saurais douter que tu feras un pharmacien hors pair !

A petite Amandine, alias Doudou à ce qu'il paraît !! J'espère que tu sauras trouver la voie qui te plaît sincèrement.

A ma Gosette de compétition, Ombeline. Quand tu seras tout en haut du haut de l'échelle, quand tu auras toutes les casquettes, médecin, pharmacien, ingénieur, et encore tant d'autres, peut être allons nous te retrouver parmi nous ! Je t'admire infiniment...

A toutes mes autres G, y compris celles pour lesquelles un surnom en G n'a pu être trouvé, vous me manquez... Merci pour tous les bons moments passés ensemble dans cet amphi rustique, pour ces soirées, ces délires, ... D'où vient le groupe des G, personne ne le sait plus je pense mais j'espère que nous durerons encore et encore ! Le groupe des G thésées, ça sonne encore mieux non ?

A Laetitia mon mauvais cholestérol et ma préparatrice préférée qui m'a fait découvrir le monde de la pharmacie de campagne... Pour le soutien que tu m'as toujours apporté, pour les soirées en tête à tête, ... A nous la Bodegaaa maintenant !

A Claire Laurent du prénom... Je suis heureuse de t'avoir rencontrée et de travailler à tes côtés, toujours prêtes à faire évoluer nos connaissances. Tu as été d'une aide précieuse dans cette thèse grâce à ta relecture et tes smileys... Maintenant, nous allons enfin fêter nos doctorats, 11 mois plus tard... Comme quoi tout arrive ! Un merci aussi à celui qui t'as « réservée » et qui a bien fait, Thibault, pour avoir supporté de te voir travailler sur une thèse, ... qui n'était plus la tienne !

A tous mes collègues de la pharmacie du Géant, pour m'avoir soutenue, et surtout supportée depuis presque deux ans... Un merci tout particulier aussi à Monsieur Dalzot, pour m'avoir fait confiance dans ce projet et dans mon travail.

A mes anciens collègues pharmaciens et préparateurs, pour m'avoir accompagné tout au long de mes études de pharmacie, et particulièrement Mr et Mme Colloud, qui ont su me coacher pendant mes stages et m'ont appris à découvrir mon futur métier. Destinée au départ à la biologie, vous m'avez fait découvrir l'importance du pharmacien d'officine dans la vie des patients, par votre proximité, votre écoute et votre patience. Vous avez eu confiance en moi et je vous en serai toujours reconnaissante.

Et le meilleur pour la fin... A ma famille...

A mes parents qui m'ont permis de réaliser mes rêves de petite fille et de faire un métier qui me passionne ; à mon tour d'écrire sur les boîtes d'Aspégic® !! Pour votre amour, votre patience... Merci pour toutes ces virées à Grenoble, ces pâtes à pain qui prennent vie devant Ikea, pour les heures passées au téléphone le soir, pour la virée en Tunisie qui n'a sûrement pas été pour rien dans ma réussite en P1, pour toutes les marches et allers-retours et tous les meubles et chaussures portés au cours de mes déménagements pour avoir mon petit cocon...

A ma maman, qui m'a énormément soutenue depuis ces ... huit dernières années... Pour les sorties shopping destinées à me changer les idées... Pour les petits plats préparés avec amour destinés à abreuver ma matière grise... Pour tes bras qui ont dû supporter pas mal de crises de larmes... Pour ta présence...

A mon père, pour les navettes SNCF... pour m'avoir permis de faire ces études, même si cela voulait dire s'appeler Tanguy... Soit rassuré à présent !

A mon frère... Ohhhhhhh RRRoméo...pourquoi es-tu Roméo ??? J'espère que nous resterons toujours aussi proches... Ca y est, ta Juliette va devenir Docteur... A ton tour maintenant de te perfectionner en massage !

A mon frère Quentin. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie de futur papa. Merci pour les instants de complicité passés à tes côtés et qui me manquent...

A mon fiancé Playmobil dormospasmophile si particulier, mais surtout si unique « if you know what i mean »... Merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les bons moments comme dans les (trop nombreux c'est sûr) moins bons... Fini les dimanches dans le canapé, à nous Reignier et sa banlieue ! Fini les escapades en solo dans l'Est, ta famille va devoir me supporter ! Fini les Naruto, à nous les préparatifs ! Merci pour ta patience infinie, ta compréhension, mais surtout le bonheur que tu m'apportes day ... after day... after day... !

A mes deux bébés (je suis obligée !), membres de la team AC vs DD !

Table des matières

Remerciements	6
Table des matières	10
Liste des tableaux.....	15
Listes des figures	18
Table des annexes.....	20
Abréviations	21
Introduction.....	23
Approche bibliographique de la myasthénie et rôle du pharmacien dans la pathologie	24
1. La myasthénie en quelques chiffres	24
2. Rappels sur la physiopathologie de la maladie	26
2.1. L'Acétylcholine : un acteur majeur dans la transmission neuromusculaire.....	26
2.2. Notion de « marge de sécurité ».....	28
2.3. Physiopathologie	28
3. Point sur la clinique	31
3.1. Présentation clinique générale.....	31
3.2. Des atteintes musculaires variées.....	32
3.3. Evolution	33
3.4. Les phases d'aggravation : un enjeu majeur dans la prise en charge.....	34
4. Les options thérapeutiques actuellement disponibles	35

4.1. Principes de prise en charge	35
4.2. Le traitement symptomatique : les inhibiteurs cholinestérasiques.....	36
4.3. Les principaux traitements immunosuppresseurs à long terme	37
4.4. La thymectomie.....	42
5. Prise en charge des phases d'exacerbation ou de crise : Traitements immunosuppresseurs à court terme	42
5.1. Plasmaphérèse ou Echanges Plasmatiques.....	43
5.2. Les Immunoglobulines intraveineuses à forte dose (Tégélines®)	43
6. Gestion des points critiques	44
6.1. Plan de prise et effets indésirables du traitement symptomatique	45
6.2. Plan de prise et effets indésirables des traitements immunosuppresseurs au long cours	46
6.3. Interactions médicamenteuses.....	50
7. Optimisation du traitement	51
8. Point sur les médicaments à éviter dans la myasthénie	55

Revue littérature de l'étude des besoins des patients atteints de myasthénie, en particulier du point de vue thérapeutique.....58

1. Synthèse des publications concernant les différentes étapes de la prise en charge du patient atteint d'une maladie rare (y compris la myasthénie auto-immune).....	58
1.1. Phase diagnostique	58
1.2. Prise en charge médicale et suivi des patients	59
1.3. Information et éducation du patient	61
1.4. Prise en charge thérapeutique.....	62
2. Point sur la qualité de vie des patients atteints de myasthénie	62
3. Données existantes sur le patient et sa relation aux traitements	63

3.1. Bilan médicamenteux : iatrogénie médicamenteuse, automédication et prescriptions	63
3.2. Recueil d'informations.....	64
Matériel et méthode	65
1. Référentiel d'étude.....	65
1.1. Les acteurs de l'étude.....	65
1.2. Planification de l'enquête.....	65
1.3. Données temporelles	69
1.4. Lieux de l'étude.....	69
2. Outils de l'étude.....	70
2.1. Information du patient et des professionnels	70
2.2. Elaboration des questionnaires.....	70
2.3. Validation des questionnaires- Etude de faisabilité	77
Résultats.....	83
1. Caractéristiques de la population	83
1.1. Recrutement de l'échantillon	83
1.2. Déroulement du rendez-vous	84
1.3. Profil des patients.....	84
2. Myasthénie, iatrogénèse et bon usage du médicament	91
2.1. Effets indésirables	91
2.2. Prescriptions et interactions médicamenteuses (toutes pathologies confondues)	94
2.3. Contre-indications physiopathologiques liées à la myasthénie.....	97
2.4. Patients myasthéniques, pharmacie et automédication	98

3.	Le patient, sa pathologie et ses traitements: le point sur ses connaissances...	99
3.1.	Les patients atteints de myasthénie et leur pathologie	99
3.2.	Concernant ses traitements.....	101
3.3.	Concernant ses phases d'aggravation.....	109
3.4.	Synthèse sur les connaissances des patients inclus dans l'étude.....	115
4.	L'information du patient myasthénique	120
4.1.	Informations mises à disposition du patient depuis le diagnostic	120
5.	Expérience du patient myasthénique	130
5.1.	Les préoccupations des patients	130
5.2.	Partage entre patients	132
5.3.	Prémices d'une analyse du discours des patients.....	134
	Discussion	158
1.	Représentativité de l'échantillon.....	158
1.1.	Mode de recrutement.....	158
1.2.	Ages et sexes	159
1.3.	Catégories socio-professionnelles.....	161
1.4.	Contexte médical et thérapeutique de la myasthénie pour l'échantillon...	162
2.	Les biais méthodologiques, les limites de l'étude	166
2.1.	Rencontre et lieu de rendez-vous	166
2.2.	Technique d'entretien.....	167
2.3.	Questionnement.....	168
2.4.	Recueil des résultats	169
2.5.	Analyse des résultats	172
2.6.	Conclusion.....	173

3.	Les patients atteints de myasthénie et le bon usage des médicaments	174
3.1.	Les observations.....	174
3.2.	Concernant les interactions médicamenteuses sur prescriptions	178
3.3.	Concernant les contre-indications physiopathologiques (sur prescription)	179
3.4.	Le patient myasthénique et sa relation à l'automédication	181
3.5.	Myasthénie et médicaments à risque.....	182
4.	Quels sont les besoins en termes d'informations et d'éducation du patient ?	183
4.1.	Connaissances et représentations des patients	183
4.2.	L'information des patients et ses sources.....	195
4.3.	Les attentes exprimées par le patient dans l'enquête... ..	198
5.	Partage d'information entre les patients	210
6.	Synthèse et Perspectives	213
Conclusion		219
Bibliographie		222
Annexes		228

Liste des tableaux

Tableau I: Indicateurs du bon usage des médicaments.....	72
Tableau II: Caractéristiques des patients inclus et indicateurs	73
Tableau III: Connaissances des patients, indicateurs et score d'évaluation.....	75
Tableau IV: Informations du patient et indicateurs	76
Tableau V: Profil des patients tests.....	77
Tableau VI: Répartition des âges au sein de l'échantillon au moment de l'enquête.....	84
Tableau VII: Activités des patients lors de l'enquête.....	85
Tableau VIII: Répartition des âges des patients au moment du diagnostic de myasthénie.....	87
Tableau IX: Antibiotiques ayant été prescrits aux patients et aggravation de la pathologie	93
Tableau X: Interactions médicamenteuses présentes sur les ordonnances en cours au moment de l'enquête et impact sur la myasthénie	96
Tableau XI: Patient et origine de la pathologie	100
Tableau XII: Effets indésirables de la corticothérapie cités par les patients	105
Tableau XIII: Effets indésirables des immunosuppresseurs cités par le patient.....	107
Tableau XIV: Effets indésirables des anticholinestérasiques cités par les patients....	108
Tableau XV: Scores d'évaluation concernant la survenue de phases d'aggravation..	110
Tableau XVI: Facteurs cités par les patients pouvant aggraver les symptômes myasthéniques ou déclencher une crise.....	110
Tableau XVII: Facteurs d'amélioration cités par les patients	111
Tableau XVIII: Conduite à tenir face à une aggravation de symptômes selon les patients interrogés.....	112

Tableau XIX: Quel est le premier réflexe des patients face à une aggravation?	113
Tableau XX: Résultats détaillés des connaissances des patients en fonction des différents thèmes.....	115
Tableau XXI: Résultats globaux des patients sur les trois grands thèmes et totaux...	116
Tableau XXII: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient fait-il partie de l'association de patients ?	117
Tableau XXIII: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient travaille-t-il dans le domaine de la santé?	118
Tableau XXIV: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. La pathologie a-t-elle été diagnostiquée il y a moins de 10 ans?	118
Tableau XXV: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient a-t-il déjà vécu une crise myasthénique ayant menacé le pronostic vital?	119
Tableau XXVI: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient a-t-il déjà été hospitalisé pour aggravation de myasthénie?	119
Tableau XXVII: Types de supports détenus en permanence par le patient, mentionnant la pathologie en cas d'accident ou en cas d'urgence	123
Tableau XXVIII: Origine des supports mentionnant la pathologie en cas d'urgence.	124
Tableau XXIX: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient a-t-il exprimé un besoin en informations?	126
Tableau XXX: Réponses à la question "Maintenant avez-vous des interrogations sur votre traitement?". Attente vis-à-vis de la recherche.....	128
Tableau XXXI: Réponses à la question "Maintenant avez-vous des interrogations sur votre traitement?". Interrogations sur le traitement en lui-même.....	129
Tableau XXXII: Réponses à la question "Quelles sont vos principales préoccupations concernant la pathologie?". Réponse négative.	130
Tableau XXXIII: Réponses à la question "Quelles sont vos principales préoccupations concernant la pathologie?". Préoccupations exprimées.	132

Tableau XXXIV: Réponses à la question "Auriez-vous des recommandations pour les autres patients atteints de la même pathologie que vous?".	134
Tableau XXXV: Tableau comparatif de la répartition des sexes entre notre échantillon et la population française (selon les chiffres INED 2012).....	160
Tableau XXXVI: Comparaison de la répartition de l'âge au diagnostic et des sexes entre notre échantillon et les données présentes dans la littérature	161
Tableau XXXVII: Tableau comparatif des taux d'activités des populations âgées de 15 à 64 ans entre notre échantillon d'étude et la population française atteinte d'un handicap (chiffres de 2007).....	161
Tableau XXXVIII: Tableau comparatif de la répartition des pathologies thymiques selon l'âge au diagnostic et le sexe entre l'échantillon et les données de la littérature	163
Tableau XXXIX : Tableau comparatif de la répartition entre myasthénie généralisée et myasthénie oculaire pure entre notre échantillon et les données de la littérature	163
Tableau XL: Tableau comparatif des pathologies associées entre notre échantillon et la population française (chiffres de 2002-2003).....	165

Listes des figures

Figure 1: Organigramme du traitement	44
Figure 2: Mode de recrutement des patients inclus	83
Figure 3: Répartition des âges au sein de l'échantillon au moment de l'enquête	85
Figure 4: Activités des patients inclus au moment de l'enquête	86
Figure 5: Les patients inclus ont-ils des activités de loisir?	86
Figure 6: Répartition des âges des patients au moment du diagnostic de myasthénie ..	87
Figure 7: Suivi médical de la myasthénie	89
Figure 8: Prise en charge thérapeutique des patients recrutés à l'heure de l'enquête	90
Figure 9: Niveaux d'automédication des patients inclus.....	98
Figure 10: Connaissances moyennes des patients sur leur pathologie	101
Figure 11: Connaissances moyennes des patients concernant leurs traitements en cours.....	109
Figure 12: Connaissances moyennes des patients concernant les phases d'aggravation de myasthénie.....	114
Figure 13: Connaissances moyennes des patients concernant les 3 grands thèmes (pathologie, traitements et phases d'aggravation) et moyenne globale	116
Figure 14: Formes des informations délivrées aux patients de l'échantillon depuis le diagnostic.....	120
Figure 15: Quelles sont les sources des informations délivrées au patient depuis le diagnostic?.....	121
Figure 16: Principales sources d'information des patients de l'échantillon sur leur pathologie et ses traitements.....	122

Figure 17: Types de supports détenus en permanence par le patient, mentionnant la pathologie en cas d'accident ou en cas d'urgence	123
Figure 18: Connaissances moyennes des patients et demande en informations.....	127
Figure 19: Graphique comparant la répartition des âges dans notre échantillon à celle de la population française (selon les chiffres INSEE 2012)	160

Table des annexes

Annexe 1 : Interactions médicamenteuses pour les traitements les plus prescrits dans la myasthénie	228
Annexe 2: Cartes officielles de Myasthénie, rédigées par l'AFM et le Ministère de la Santé	238
Annexe 3: Fiche Orphanet : Myasthénie en cas d'urgence	244
Annexe 4: Les médicaments à risque dans la myasthénie	246
Annexe 5: Bilan médicamenteux optimisé. Version initiale.	267
Annexe 6: Fiche de recueil d'informations Patients sous corticothérapie. Version initiale.	269
Annexe 7: Lettre d'information pour les patients (par l'AFM ou leur médecin)	272
Annexe 8: Exemple d'une lettre d'information à destination des patients, personnalisée par le neurologue référent	273
Annexe 9: Lettre d'information à destination des médecins	274
Annexe 10: Bilan médicamenteux optimisé pour la myasthénie. Version finale.	275
Annexe 11: Questionnaire d'information à destination du patient myasthénique. Version finale.	277

Abréviations

ACh : acétylcholine

AChE : acétylcholinestérase

AFIPA : Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable

AFM : Association Française contre les Myopathies

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (devenue ASNM)

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATU: autorisation temporaire d'utilisation

BCB : banque de données Claude Bernard

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CYP 3A4 : cytochrome P450 3A4

Ex : exemple

GTIAM : groupe de travail Interactions Médicamenteuses

HLA: Human Leucocyt Antigen

INED: institut national études démographiques

INSEE: institut national de la statistique et des études économiques

IV: intra-veineuse

JNM: jonction neuromusculaire

MDPH : maison départementale des personnes handicapées

MMF: mycophénolate mofétil

RACH : récepteur cholinergique

RCP: résumé des caractéristiques du produit

TNM : transmission neuromusculaire

UPMC : université Pierre et Marie Curie

Introduction

A l'heure où la loi relative à l'Hôpital, au Patient, à la Santé et aux Territoires publiée en 2009 (1) a révolutionné le travail et le rôle du pharmacien, l'éducation thérapeutique est devenue une part importante de la prise en charge globale des pathologies, essentiellement des maladies chroniques ; l'objectif ultime étant bien sûr de l'optimiser mais aussi de la sécuriser. Ceci nécessite bien sûr une implication de tous les maillons de la chaîne de santé, du médecin au patient, en passant par des professionnels paramédicaux tels que les infirmiers, mais donne surtout un rôle majeur à jouer pour le pharmacien.

Par ailleurs, depuis 2004, les maladies rares sont devenues une des priorités de la politique de santé publique (Plan National Maladies Rares 2005-2008 puis 2011-2014), vu leur impact économique non négligeable. Parmi les pathologies rares le plus fréquemment rencontrées dans la population, on peut retrouver la myasthénie auto-immune, maladie chronique et invalidante à laquelle nous avons parfois eu l'occasion d'être confrontés en milieu hospitalier dans le cadre des études pharmaceutiques. Peu développée au sein de notre cursus, cette maladie auto-immune s'est révélée riche en contre-indications médicamenteuses et semble pouvoir offrir un rôle central au pharmacien d'officine et ouvrir les portes à l'éducation thérapeutique (2).

Pour que ces programmes d'éducation thérapeutiques soient adaptés, il est bien sûr primordial de connaître la population et la pathologie ciblées.

L'objectif de cette présente recherche sera ainsi de répondre à la question suivante : Quels sont les besoins des patients atteints de myasthénie, et de quelle façon le pharmacien peut-il y répondre ?

Approche bibliographique de la myasthénie et rôle du pharmacien dans la pathologie

1. La myasthénie en quelques chiffres

Même s'il s'agit d'une des principales maladies neuromusculaires de l'adulte (3), la myasthénie fait partie des maladies dites rares, étant donné qu'elle touche moins d'une personne sur 2000 (4). De part cette caractéristique, peu d'études sont réalisées étant donné notamment le manque de potentiel pour les compagnies pharmaceutiques et la recherche (5).

Malgré tout, depuis le début des années 2000, les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune, essentiellement dans le domaine de la recherche, mais aussi celui de la prise en charge des malades, leur information et celles des professionnels de santé (4,6).

La prévalence de la myasthénie auto-immune évolue autour de 20 cas pour 100 000 habitants dans les dernières publications (7). Ce chiffre est cependant surestimé à cause du manque d'études basées sur des échantillons représentatifs, la rareté de cette pathologie étant la principale cause. En France, celle-ci concernerait environ 3 à 4000 personnes (3).

Si on étudie plus précisément l'incidence en fonction de l'âge et du sexe, on observe une distribution bimodale avec un premier pic d'incidence qui va concerner la tranche d'âge entre 20 et 40 ans, pour un *sex ratio* de 3 femmes pour 1 homme (8). Cette tendance s'inverse au deuxième pic d'incidence, chez les plus de 50 ans avec un *sex ratio* de 3 hommes pour 2 femmes (9).

Nommée initialement « *myasthenia gravis* » car pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la mortalité a considérablement diminué par rapport au siècle dernier. Avant les années 1960, le taux de mortalité était évalué entre 30 et 70% alors que, de nos jours, l'espérance de vie des patients est proche de celle de la population générale (10).

La morbidité reste liée aux problèmes de déficits musculaires intermittents pouvant engendrer fausses routes, chutes avec fracture, voire une insuffisance respiratoire si ces signes ne sont pas pris en charge à temps. Nous verrons aussi que les effets indésirables des traitements peuvent y jouer un rôle. La mortalité résiduelle est essentiellement causée par des phases de décompensation de la myasthénie, appelées crises myasthéniques qui concernent environ 20% des sujets myasthéniques (qui vont vivre au moins une crise au cours de l'évolution de la pathologie), avec un taux de mortalité inférieur à 5% si la prise en charge est rapide et efficace (10). La prise en charge et le rôle des professionnels de santé sont alors primordiaux pour surmonter au mieux ces problèmes. De même, l'implication du patient dans sa prise en charge pourra permettre de mieux identifier les facteurs déclenchants quand ils existent, de mieux gérer la phase aiguë, et ainsi de réduire au mieux la morbi-mortalité et, but ultime, améliorer la qualité de vie du patient.

En dépit des fonds investis pour la recherche concernant les maladies rares, grâce aux actions de nombreuses associations telles que l'AFM (Association Française contre les Myopathies) et à l'aide du gouvernement, la myasthénie auto-immune reste malgré tout une pathologie rare et on estime qu'un neurologue, à lui seul, dépiste un nouveau cas tous les 3 à 4 ans (5) et que le nombre total de cas vu par un neurologue au cours de toute sa carrière se compte sur les doigts de la main (11). Cependant, dans le cadre de la loi relative à la santé publique d'août 2004 et de la mise en place du Plan Maladies Rares, face à l'inégalité d'accès aux soins sur le territoire français pour ces pathologies, ont été mis en place des centres de références. Ces centres sont constitués d'équipes pluridisciplinaires spécialisées dans un groupe de maladie rare. (12) La myasthénie doit, elle, être prise en charge dans un centre de référence pour maladies neuromusculaires, dont une dizaine ont vu le jour depuis 2004, répartis sur l'ensemble de la France. Le CHU de Grenoble fait partie d'un de ces centres de références. Après labellisation, ces centres ont des rôles multiples. La multiplicité des professionnels de santé qui y sont présents va permettre d'assurer un diagnostic plus facile, précis et rapide pour accélérer l'inclusion du patient dans le parcours de soins, mais va aussi permettre de mettre en place la stratégie la plus adaptée pour le patient, que ce soit sur le plan thérapeutique, psychologique ou encore social. Ces centres de références ont aussi pour rôle de coordonner les travaux de recherche sur ces maladies, participer à des actions de formation et d'information des professionnels

de santé et des patients ainsi que leur famille, ou encore définir des protocoles de prise en charge. (13).

Enfin, malgré les efforts établis, surtout au cours de ces dernières années, la myasthénie représente toujours aux yeux de l'industrie pharmaceutique une pathologie représentant un impact financier mineur et les recherches, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, tout comme la mise en place de documents d'information ont tendance à stagner par rapport à d'autres pathologies plus répandues. Cependant, la myasthénie a un impact économique majeur lié au handicap fonctionnel des patients notamment et, à ce jour, une seule grande étude sur la qualité de vie des patients a été réalisée (11).

2. Rappels sur la physiopathologie de la maladie

La myasthénie est une pathologie neuromusculaire, touchant le système nerveux somatique, donc uniquement le muscle strié (ou squelettique). Faisons quelques rappels pour déterminer le mécanisme de cette pathologie.

2.1. L'Acétylcholine : un acteur majeur dans la transmission neuromusculaire

La transmission neuromusculaire (TNM) est initiée par la genèse d'un potentiel d'action au niveau du neurone moteur, qui déclenche une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'entrée de calcium dans la terminaison nerveuse entraîne la fusion des vésicules d'ACh (acétylcholine) avec la membrane pré-synaptique : il y a exocytose de l'ACh. Le neurotransmetteur diffuse alors librement dans la fente synaptique pour aller interagir avec les récepteurs cholinergiques (RACH) nicotiniques présents sur la membrane post-synaptique musculaire.

La fixation d'une molécule d'ACh sur chacune des 2 sous-unités α du RACH entraîne une modification type allostérique du récepteur conduisant à l'ouverture du canal ionique (perméable aux cations), l'entrée de Na^+ dans la cellule musculaire permettant une dépolarisation locale qui va elle-même entraîner une ouverture des canaux sodiques

voltage-dépendants, un afflux massif de Na^+ dans la cellule et permettre alors une dépolarisation complète conduisant à la contraction musculaire (14).

Zoom sur la Jonction Neuromusculaire (plaque motrice) (15)

Le neurone constitue l'unité fonctionnelle du système nerveux. Chaque neurone moteur (ou motoneurone) est composé d'un corps cellulaire et d'un axone constituant la structure conductrice de l'influx nerveux. L'axone se divise en de multiples terminaisons nerveuses, situées en regard de la fibre musculaire : la zone de communication entre la terminaison nerveuse et la fibre musculaire est appelée jonction neuromusculaire (JNM) appelée aussi plaque motrice.

La JNM est normalement composée de 3 parties :

- Une terminaison nerveuse pré-synaptique. C'est au sein de ces terminaisons (zone dite active) que l'ACh est synthétisée puis stockée dans des vésicules.
- La fente synaptique
- Une partie post-synaptique musculaire (fibre musculaire striée), possédant une membrane où sont inclus les RACH. A ce niveau, la membrane entourant la fibre musculaire (sarcolemme) présente de très nombreux replis, formant ainsi des fentes synaptiques secondaires permettant d'augmenter la surface d'échange synaptique.

La liaison ACh-RACH est très brève (de l'ordre de +/- 2 millisecondes) et lorsqu'il y a dissociation, le canal ionique se referme; l'ACh va être prise en charge par des acétylcholinestérases (AChE) présentes dans la fente synaptique, qui vont l'hydrolyser, libérer ainsi une molécule d'acétate et une molécule de choline pour chaque molécule d'ACh (qui seront recyclées pour la synthèse d'ACh). C'est la fin de la TNM (8,15)

2.2. Notion de « marge de sécurité »

On estime qu'une terminaison pré-synaptique contient environ 300 000 vésicules et chacune d'elles renferme un quantum d'ACh qui correspond à 1 000 voire 10 000 molécules d'ACh. Lorsque le muscle est au repos, un quantum d'ACh peut être libéré spontanément, de façon aléatoire. Les molécules libérées vont alors provoquer un Miniature End Plate Potential au niveau de la plaque motrice, insuffisant pour provoquer la dépolarisation de la cellule musculaire.

Lorsque le neurone moteur reçoit l'ordre de contraction, il se dépolarise et entraîne alors la libération d'un grand nombre de quanta d'ACh et l'addition des Miniature End Plate Potential engendrés résulte en un potentiel de plaque (End Plate Potential) qui se propage à l'ensemble de la fibre musculaire (potentiel d'action musculaire) et va ensuite entraîner sa contraction. L'amplitude du potentiel de plaque est très supérieure à l'amplitude minimale nécessaire au déclenchement du potentiel d'action musculaire : c'est la « marge de sécurité ».

Tout phénomène susceptible d'altérer les interactions de l'ACh avec son récepteur va entraîner une baisse de cette marge de sécurité et ainsi compromettre plus ou moins la TNM, car l'amplitude de la dépolarisation de la cellule musculaire va dépendre du nombre d'interactions ACh-récepteurs. Si l'amplitude du potentiel de plaque ne dépasse pas le seuil nécessaire à une dépolarisation, la TNM est en échec (8, 14, 15).

2.3. Physiopathologie

Nous n'aborderons pas ici le cas des syndromes myasthéniques congénitaux, très rares et avec une physio-pathologie différente. Nous n'expliquerons que très brièvement le cas des myasthénies auto-immunes acquises d'origine iatrogène (présentant un mécanisme similaire à la myasthénie auto-immune).

La myasthénie acquise est liée à une attaque auto-immune dirigée contre la membrane post-synaptique de la JNM, médiée par des auto-anticorps (9). C'est une des pathologies auto-immunes les mieux caractérisées, même si l'étiologie précise reste encore obscure...

Rappelons que les maladies auto-immunes résultent toutes d'une perte de la tolérance du soi : le système immunitaire reconnaît, par erreur, des éléments du soi et les détruit. Cette tolérance s'établit normalement au niveau des organes lymphoïdes centraux : la moelle osseuse et le thymus. Ce dernier présente fréquemment des anomalies chez les patients atteints de myasthénie (9).

En effet, on estime que 50 à 65% des patients présentent une hyperplasie thymique et 10 à 25% un thymome (9, 16). Le premier type d'anomalie concerne essentiellement des femmes jeunes, de moins de 40 ans (premier pic d'incidence). Les tumeurs thymiques, quant à elles, comme pour beaucoup de cancers, concernent une population plus âgée (deuxième pic d'incidence) (17). La glande thymique posséderait des cellules exprimant des RACH, qui correspondraient aux auto-antigènes à l'origine de la synthèse d'auto-anticorps par des lymphocytes B, préalablement activés par des lymphocytes T auto-réactifs (8).

Il faut noter que cette pathologie est limitée aux muscles squelettiques et ne va pas concerner les muscles dits « involontaires » (cœur, intestin, vaisseaux sanguins, système urogénital...) faisant partie du système nerveux autonome et non somatique (3). Leurs récepteurs cholinergiques présentent en effet une « antigénicité » différente du muscle strié (10) et ne sont donc pas ciblés par les auto-anticorps produits. Ce sont en effet des récepteurs muscariniques. Quant aux récepteurs nicotiniques situés au niveau des ganglions du système nerveux autonome, la composition de ces protéines est différente des récepteurs musculaires.

Différents types d'auto-anticorps peuvent être impliqués dans la myasthénie, essentiellement dirigés contre le RACH, mais nous ne les développerons pas dans cette thèse.

L'amélioration de notre compréhension de ces mécanismes immunopathogènes est primordiale pour nous permettre de développer des traitements plus spécifiques que ceux actuellement disponibles.

ZOOM SUR L'ACTUALITE

Des études actuelles menées par le groupe *Euromyasthenia* recherchent des molécules ou cellules impliquées dans le développement de centres germinatifs au niveau thymique, afin d'en prévenir la formation. Ces centres germinatifs incluent en effet les lymphocytes B producteurs des auto-anticorps et les LyT (lymphocytes T) auto-réactifs. Leurs travaux récents ont aussi permis de mettre en évidence de nouveaux composants associés à la pathologie thymique comme la présence de signes d'inflammation, une surexpression de certaines chimiokines (CXCL13, CCL21), des défauts dans la fonction des LyT régulateurs (dont le rôle est de down-réguler la réponse immune), une augmentation de l'expression des récepteurs aux œstrogènes sur les thymocytes et enfin une up-régulation de l'auto-antigène RACH des cellules myoïdes et épithéliales thymiques par des cytokines pro-inflammatoires (18).

Même si l'on vient de voir que les mécanismes immunologiques sont de mieux en mieux compris, le facteur déclenchant ou favorisant ce phénomène auto-immun reste une énigme.

La myasthénie n'est pas une maladie génétique héréditaire mais il semble exister un terrain génétique de prédisposition (17). Certains gènes, notamment du groupe HLA

(Human Leucocyte Antigen) sont plus fréquents dans la myasthénie. Par exemple, les allèles HLA DR3 et HLA B8 sont associés à des cas de myasthénie du sujet jeune avec hyperplasie thymique (8). Il existe quelques cas de myasthénie congénitale.

A ce terrain, s'ajoutent des facteurs environnementaux et hormonaux (stress, choc émotionnel, grossesse, infection, ...) pouvant favoriser le déclenchement de la maladie (17).

Certains médicaments peuvent aussi favoriser ou aggraver une myasthénie, comme nous le verrons plus loin dans la partie 4 « Options thérapeutiques actuellement disponibles ». Mais il existe aussi des cas de myasthénie auto-immune iatrogène, sous D-pénicillamine et interféron- α essentiellement; dans ce cas-là, une fois cet agent supprimé, la rémission est obtenue (contrairement au cas habituel de myasthénie acquise).

3. Point sur la clinique

3.1. Présentation clinique générale

Même si la myasthénie se manifeste différemment d'un patient à un autre, la caractéristique clinique essentielle en est une fatigabilité musculaire, une faiblesse fluctuante touchant les muscles dits volontaires (8). Les patients décrivent des symptômes plus ou moins prononcés, évoluant au fil des jours mais aussi à plus court terme ; en effet, en quelques heures seulement, leur état peut s'aggraver suite à des efforts répétés ou soutenus (d'où le terme de fatigabilité) ou peut à l'inverse s'améliorer après une période de repos (8, 9). Le patient a donc tendance à s'affaiblir au fur et à mesure de la journée, d'autant plus qu'il ne s'accorde pas ou peu de repos.

L'un des points importants à noter est que cette maladie ne provoque pas de douleurs (9), tout du moins en théorie.

Si les symptômes peuvent être aggravés par de nombreux facteurs comme nous le verrons juste après, seul le repos semble pouvoir les améliorer. Le froid aurait aussi cette vertu (19).

3.2. Des atteintes musculaires variées

Cette faiblesse peut toucher n'importe quel muscle à commande volontaire du corps mais, selon les cas et l'évolution, un ou plusieurs groupes musculaires peuvent être touchés. Les patients peuvent présenter un large panel de signes et symptômes selon la sévérité de la maladie. Ils pourront être discrets ou très invalidants d'un patient à l'autre, avec une variabilité au cours du temps plus ou moins marquée.

3.2.1. Atteinte des muscles oculo-palpébraux

Cette atteinte est la plus fréquente mais aussi la plus évocatrice car peu répandue dans le domaine médical (20). Elle peut rester isolée chez certains patients.

L'un des signes caractéristiques de la myasthénie est le ptosis, correspondant à une chute des paupières. L'œil est recouvert partiellement voire totalement de la paupière supérieure (9). Ce ptosis est souvent asymétrique et s'aggrave au cours de la journée comme la majorité des symptômes myasthéniques (8, 9).

Une autre atteinte concerne celle du muscle extra-oculaire (atteinte oculomotrice) impliqué dans les mouvements des yeux. Elle provoque une diplopie (vision double) (8).

Les patients se plaignent souvent de difficultés pour lire, conduire, regarder la télévision, ... Typiquement, la fatigue, les lumières fortes et la fixation d'un objet vont accentuer ces deux signes (9).

3.2.2. Atteinte bulbaire

Cette atteinte va pouvoir provoquer plusieurs symptômes, tels que dysphonie (voix nasonnée voire inintelligible), difficultés à la mastication (pouvant amener à des modifications des habitudes alimentaires), voire une dysphagie pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital (9).

3.2.3. Atteinte du tronc et des membres

Bien plus rarement que les atteintes précédentes, les muscles fléchisseurs et extenseurs du cou peuvent être touchés et, dans ce cas-là, le patient peut régulièrement

avoir la « tête qui tombe ». Cette faiblesse est la seule pouvant générer des douleurs, à type de myalgies cervicales postérieures, liées à un phénomène de contracture (8,9).

La faiblesse myasthénique peut tout aussi bien intéresser les membres, essentiellement ceux de la ceinture scapulaire (8). Les patients peuvent donc se plaindre de difficultés pour lever les bras, monter les escaliers voire simplement marcher, réaliser certaines tâches quotidiennes comme se coiffer, se laver les cheveux, ouvrir une bouteille, voire même écrire par exemple (9).

3.2.4. Atteinte respiratoire

Toute la gravité de cette maladie auto-immune réside dans l'atteinte possible des muscles respiratoires, pouvant engager le pronostic vital et nécessitant alors une prise en charge en urgence. Dans les cas plus modérés, cette atteinte peut entraîner une dyspnée à l'effort, voire au repos (8).

3.3. Evolution

La présentation clinique initiale la plus fréquente de cette pathologie est une faiblesse oculaire, qui va concerner au final plus de 85% des patients myasthéniques au cours de l'évolution de la pathologie (8,21). Cette fatigabilité va rester limitée à ces muscles dans environ 17% des cas : on parlera alors de myasthénie oculaire pure. Dans tous les autres cas, les symptômes vont tendre à se généraliser progressivement à d'autres muscles, et ce en général au cours des deux premières années (8).

On estime ainsi que 13% des patients vont voir des symptômes bulbaires associés à leur faiblesse oculaire ; pour 20%, elle sera associée à une fatigabilité des membres et enfin, pour 50% des patients atteints de myasthénie, la faiblesse va se généraliser à beaucoup voire la quasi-totalité des muscles volontaires. On parle alors de myasthénie généralisée.

Les rémissions spontanées sont rares ; selon les dernières estimations, elles peuvent survenir malgré tout chez 10 à 20% des patients. Elles vont essentiellement concerner les cas de myasthénie auto-immune iatrogène, généralement réversibles à l'arrêt (8).

3.4. Les phases d'aggravation : un enjeu majeur dans la prise en charge

Outre la progression générale de cette maladie, celle-ci évolue par poussées de gravité variable, la faiblesse pouvant décompenser plus ou moins rapidement lors des phases d'aggravation, pouvant survenir plus ou moins fréquemment selon les cas. Elles sont caractérisées par une aggravation des symptômes pouvant aller jusqu'à des troubles de déglutition importants et/ou une insuffisance respiratoire sévère. Dans ces situations, on parle alors de « crise myasthénique », faisant toute la gravité de la pathologie et nécessitant en urgence une ventilation assistée et/ou une intubation (9).

Le patient va devoir apprendre à reconnaître les signes avant-coureurs de ces crises pour limiter au plus vite leur évolution. Parmi ces symptômes, on va retrouver bien sûr une réapparition ou une aggravation des symptômes présents avant traitement, un état de fatigue généralisée important, l'apparition de troubles de la parole et de déglutition, ... (19)

Ces phases de poussées peuvent être causées par des facteurs variés aussi bien environnementaux, physiques, psychiques, que médicamenteux. On retrouve comme facteur aggravant une infection, un exercice intense bien sûr, un choc ou un stress émotionnel, une élévation de la température corporelle, les menstruations pour certaines femmes, une grossesse, une intervention chirurgicale (9,19,21), mais encore la prise de médicaments interférant avec le fonctionnement de la JNM ou avec le traitement de la myasthénie comme nous le verrons plus loin dans la partie 4 « Options thérapeutiques actuellement disponibles » (8).

Grâce aux avancées immunothérapeutiques, ces crises sont de moins en moins fréquentes chez les patients pris en charge. Cependant, selon les sources, elles vont concerner moins de 2% des patients (19) à environ 20-30% d'entre eux (22,23). Cette variation observée quant aux chiffres peut s'expliquer par des définitions différentes des crises myasthéniques, plusieurs paramètres pouvant entrer en compte (réanimation, intubation, ventilation mécanique, *etc*).

4. Les options thérapeutiques actuellement disponibles

Dans la partie qui suit, les résumés des caractéristiques des produits (RCP) ont été comme référence principale (24).

4.1. Principes de prise en charge

Comme nous l'avons vu dans la partie 3 « Point sur la clinique », chaque myasthénie auto-immune est différente et va donc requérir une prise en charge individualisée, variable selon la présentation clinique du patient, le retentissement de la maladie sur sa vie quotidienne, le sous-type de myasthénie (âge d'apparition, type d'anticorps, présence ou non d'un thymome), les comorbidités, les capacités d'observance du patient, *etc.* Le premier objectif de la prise en charge thérapeutique sera de rétablir une fonction clinique neuromusculaire normale, tout du moins l'approcher aussi vite que possible, tout en minimisant les effets indésirables médicamenteux (9,25). C'est une maladie chronique, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement curatif : les traitements vont permettre de stabiliser la myasthénie, voire dans quelques cas, permettre des rémissions (17).

Même si les traitements actuellement disponibles ont permis de diminuer la mortalité liée à cette pathologie de façon spectaculaire, la myasthénie auto-immune reste une maladie rare, et peu d'études cliniques à grande échelle, avec contrôle placebo et sur une échelle de temps suffisamment longue sont disponibles (9). Les recommandations actuelles sont essentiellement basées sur l'expérience et sur des consensus cliniques (22).

On retrouve essentiellement deux types de traitements, pouvant être associés : le traitement symptomatique qui va permettre, assez rapidement, d'amoindrir les symptômes et le traitement immunosuppresseur qui va permettre de limiter la production des auto-anticorps à l'origine de la pathologie et utilisé dans un but curatif. Cependant, aucun traitement n'est spécifique de la myasthénie et la plupart des traitements que nous allons voir ici ont été, initialement, prescrits dans d'autres pathologies, essentiellement auto-immunes.

4.2. Le traitement symptomatique : les inhibiteurs cholinestérasiques

Il s'agit de la base de la prise en charge thérapeutique de la myasthénie auto-immune, du traitement de première ligne (8).

Il existe actuellement 2 anticholinestérasiques *per os* prescrits dans la myasthénie: le bromure de pyridostigmine (Mestinon®) et le chlorure d'ambémonium (Mytelase®). Ces deux molécules présentent un profil pharmacocinétique quasi similaire avec un délai d'action d'environ 30 minutes après ingestion et une durée d'action d'environ 4 heures (16). Ils vont donc permettre une amélioration uniquement temporaire de la force musculaire (9). Est aussi disponible en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) en pharmacie hospitalière une forme à libération prolongée de pyridostigmine (Mestinon retard®) présentant une durée d'action de 8-10 heures (26).

ZOOM SUR L'ACTUALITE

Actuellement, un nouvel anticholinestérasique est en essai. Il s'agit du Monarsen® (EN 101), oligonucléotide antisens qui va venir bloquer la production des AchE au niveau des Acides RiboNucléiques. Un premier essai bicentrique a été réalisé en Israël et en Angleterre sur 16 patients, avec l'utilisation *per os* de cette molécule, en substitution aux anticholinestérasiques classiques pendant un mois. Les résultats, publiés dans un article en août 2007 ont montré une amélioration clinique associée à peu d'effets indésirables (sécheresses buccale et oculaire en début de traitement). Cependant, l'effet placebo n'est pas exclu puisqu'il s'agit d'un essai ouvert (27).

Tous les anticholinestérasiques prescrits dans la myasthénie sont des dérivés d'ammonium quaternaire et ne passent donc pas la Barrière Hémato-Encéphalique ; ces médicaments n'ont donc que très peu d'impact, dans leur utilisation courante, sur le système nerveux central et n'ont aucun rôle à jouer dans la maladie d'Alzheimer

(contrairement à la rivastigmine, au donepezil, à la galantamine, anticholinestérasiques indiqués dans cette pathologie) (28).

Il s'agit d'un traitement purement symptomatique, qui sera donc quasiment toujours associé à un traitement de fond immunosuppresseur, sauf dans les cas de myasthénie purement oculaire ou de myasthénie généralisée légère où ils peuvent suffire. Ces médicaments sont rarement utilisés dans le cas des myasthénies avec présence d'anti-MUSK (Muscle-Specific Kinase) car, dans ces cas-là, ils provoquent plutôt une dégradation de l'état clinique (8). Leur intérêt dans la crise myasthénique est assez limité à cause d'une absorption digestive moindre dans ces situations, exposant alors à un sous-dosage et donc une aggravation (22).

4.3. Les principaux traitements immunosuppresseurs à long terme

Les immunosuppresseurs vont s'attaquer à la cause de la pathologie en limitant l'hyperréactivité du système immunitaire (17,22). À prendre au long cours et pouvant engendrer des effets indésirables potentiellement importants, ces médicaments ne sont proposés qu'en deuxième ligne et vont devoir faire l'objet d'une surveillance étroite. L'immunosuppression n'étant pas sélective, et les effets indésirables pouvant s'avérer graves, la balance bénéfices-risques va permettre de faire un choix parmi les différentes options actuellement disponibles. Ces traitements seront essentiellement indiqués dans les cas de myasthénie généralisée.

La majorité des recommandations concernant la prescription des agents immunosuppresseurs n'est pas basée sur des essais contrôlés randomisés prospectifs, en double aveugle, et à grande échelle, ceci étant toujours lié en grande partie au caractère rare de cette pathologie. Elles reposent soit sur des essais contrôlés et randomisés mais sur un faible nombre de patients soit, simplement, sur des expériences anecdotiques (8).

Voyons maintenant les principaux traitements immunosuppresseurs prescrits dans le cadre de la myasthénie auto-immune.

4.3.1. Les glucocorticoïdes

Connus pour leurs effets bénéfiques dans de nombreuses autres maladies auto-immunes, il s'agit du traitement de fond de la myasthénie le plus ancien, celui pour lequel il y a le plus de recul et donc le plus répandu (8,16) bien qu'il n'existe à ce jour que très peu d'études contrôlées dans cette indication. Cependant, leur efficacité dans cette pathologie est largement admise (29) : plusieurs études rétrospectives ont montré que les corticoïdes engendraient une amélioration clinique chez plus de 70% des patients atteints de myasthénie auto-immune (30). Certaines preuves semblent suggérer que cette classe thérapeutique pourrait aussi retarder ou limiter l'évolution d'une myasthénie oculaire pure vers une myasthénie généralisée (8).

Les deux principales molécules utilisées sont la prednisone (Cortancyl®) *per os* et la prednisolone (Solupred®) *per os*.

Ces médicaments peuvent conduire à une amélioration assez rapide, bien que leur efficacité clinique ne soit pas immédiate mais apparaît en général deux à quatre semaines après l'initiation du traitement (16,21). Le délai moyen pour observer une amélioration franche est de 3,1 mois et le délai médian pour un bénéfice maximal est de 5-6 mois (9). L'instauration du traitement corticoïde peut par contre s'accompagner d'une exacerbation temporaire des symptômes myasthéniques, qui a lieu en général dans les dix premiers jours de traitement et peut durer plusieurs jours (8,9). Cette exacerbation peut même conduire à une crise myasthénique (16). Dans les cas modérés, cela pourra être simplement pris en charge par des anticholinestérasiques mais en cas d'atteinte respiratoire ou troubles de la déglutition préalables chez le patient, un traitement immunosuppresseur à court terme (plasmaphérèse, cure d'immunoglobulines intra-veineuses IV) pourra être entrepris avant le début du traitement corticoïde, pour limiter la morbidité de cette exacerbation cortico-induite (8,22). L'instauration en milieu hospitalier est de toute façon recommandée dans les cas de myasthénie généralisée (16).

Le maintien des corticoïdes sur le long terme, à faible dose, est souvent nécessaire pour éviter une rechute des symptômes, impliquant alors un risque significativement accru d'effets indésirables (8,9). Ces effets indésirables pouvant devenir limitant pour un nombre important de patients, cela a nécessité l'introduction d'autres agents immunosuppresseurs

dans la myasthénie : les « agents immunosuppresseurs d'épargne cortisonique », permettant soit de se substituer à la corticothérapie, soit d'y être associés pour réduire au maximum la dose de prednisone/prednisolone (21).

Dans la pathologie étudiée, les glucocorticoïdes sont en général utilisés comme immunothérapie initiale, chez les patients atteints de myasthénie oculaire pure ou généralisée et dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par le traitement symptomatique (9).

4.3.2. L'azathioprine (Imurel®)

Indiqué initialement et essentiellement en prévention des rejets de greffes, il s'agit du principal agent immunosuppresseur non stéroïdien prescrit dans la myasthénie auto-immune. Il fait partie des agents cytotoxiques (31).

D'après des études rétrospectives dans la myasthénie, l'efficacité est similaire aux corticoïdes (plus de 70% d'amélioration clinique) mais son délai d'action est beaucoup plus long. Il faut compter 2 à 10 mois pour observer une amélioration de la force musculaire et le bénéfice maximal est par conséquent retardé par rapport à la corticothérapie (8,16). Cependant, son profil de tolérance est plus favorable. L'arrêt de ce traitement devra s'envisager sur le long cours (minimum 5 ans) afin de limiter le risque de rechute et après au moins 12 à 18 mois à la dose maximale.

Ce médicament a été le premier à prouver son effet d'épargne cortisonique, il a aussi été montré que les patients présentaient des rémissions plus longues, moins de rechutes mais aussi moins d'effets indésirables médicamenteux par rapport à une corticothérapie seule (16).

L'Imurel® est finalement indiqué comme immunosuppresseur au long cours dans la myasthénie, soit comme agent d'épargne cortisonique (pour permettre de réduire la posologie de glucocorticoïdes) soit en tant qu'immunothérapie de première ligne si le délai d'action n'est pas un facteur limitant (9).

4.3.3. Le Mycophénolate Mofétil (Cellcept®)

Autre agent cytotoxique anti-métabolite, cet agent immunosuppresseur, relativement récent, va inhiber sélectivement la synthèse purique au niveau des lymphocytes B et T et ainsi, bloquer leur prolifération de façon assez similaire à l'azathioprine (8,9).

Initialement utilisé en prévention du rejet de greffe à l'image de l'azathioprine, cette molécule a montré une toxicité minimale permettant de l'envisager dans la myasthénie au long cours, comme agent d'épargne cortisonique ou comme immunothérapie seule en cas de contre-indication ou d'iatrogénie importante sous corticoïdes. L'amélioration de la force musculaire semble, au même titre que l'azathioprine, retardée d'au moins deux mois par rapport à l'initiation du traitement. Une série rétrospective de cas et deux essais avaient mis en évidence une amélioration significative de la force sous ce traitement (9).

Cependant, un essai récent multicentrique randomisé et contrôlé a comparé l'effet de faibles doses de prednisone seules *versus* associées à du mycophénolate mofétil (MMF). Les résultats ont montré que le pourcentage de patients sous MMF montrant une amélioration n'augmentait qu'à partir du 6^{ème} mois de traitement mais aucune différence n'a été prouvée entre l'efficacité du MMF seul ou associé à la prednisone. La dose de prednisone a pu être diminuée après au minimum 12 mois de traitement par Cellcept®, et a pu être stoppée pour la moitié des patients après 2 ans (9,32).

Ce médicament reste recommandé comme traitement immunosuppresseur en seconde ligne en cas de myasthénie réfractaire aux traitements précédents ou en cas de contre-indications à ces médicaments (25).

4.3.4. La ciclosporine ou ciclosporine A (Néoral®)

Ce médicament peut aussi être utilisé comme agent d'épargne cortisonique. L'effet sera dépendant des taux sériques de la molécule, à savoir qu'une fois les taux thérapeutiques atteints, l'amélioration de la force musculaire est observée en moyenne dans les deux mois qui suivent (8,9).

Présentant un profil de sécurité assez défavorable comme nous le reverrons, la ciclosporine n'est pas indiquée en première ligne et ne sera prescrite, tout comme le Cellcept®, qu'en cas d'efficacité insuffisante ou nulle des corticoïdes et/ou de l'azathioprine ou de contre-indication à ces traitements (8,9,28).

4.3.5. Autres agents immunosuppresseurs

A l'instar de la ciclosporine, les agents immunosuppresseurs qui vont suivre ne sont réservés qu'aux patients réfractaires ou intolérants aux traitements plus conventionnels (prednisone et/ou azathioprine) vu leurs profils de sécurité défavorables (16). Nous ne les développerons donc pas par la suite, vu leur usage très restreint dans cette pathologie.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) a montré une efficacité dans la myasthénie, en association avec des corticoïdes. Un effet d'épargne cortisonique a d'ailleurs aussi été mis en évidence (16). Ce médicament est administré en intraveineuse, sous forme de doses pulsées (8).

Autre molécule disponible dans l'arsenal thérapeutique, on retrouve le tacrolimus (Prograf®, Advagraf LP®) qui a montré un effet d'épargne cortisonique dans la myasthénie, dans une étude randomisée mais ouverte. Son mécanisme d'action sur le système immunitaire, tout comme son profil d'effets indésirables, est similaire à la ciclosporine (8).

L'etanercept (Enbrel®), Fc récepteur soluble recombinant du TNF-alpha a été utilisé quelquefois dans cette pathologie auto-immune. Quelques études semblent montrer une efficacité sur les symptômes myasthéniques mais leur nombre et leur qualité sont insuffisants (25).

Parmi les nouvelles pistes thérapeutiques, se trouve le rituximab (Mabthera®), anticorps chimérique monoclonal anti-CD 20 induisant une déplétion en lymphocytes B. Des études d'observation de cas ont rapporté son efficacité dans des cas de myasthénie généralisée réfractaire, de même qu'un bon profil de tolérance (16).

Après avoir fait le point, on remarque que toutes ces molécules récentes manquent, non seulement de preuves quant à leur efficacité dans la myasthénie, mais aussi et surtout de spécificité. En aucun cas on ne dispose actuellement d'un immunosuppresseur spécifique de la myasthénie.

4.4. La thymectomie

Cette procédure chirurgicale fait partie de l'arsenal thérapeutique standard pour la pathologie auto-immune que nous étudions.

Il faut savoir que son effet n'est pas immédiat et le bénéfice clinique peut être observé seulement plusieurs mois voire années après (3,9).

L'indication formelle de cette chirurgie est bien sûr la présence d'un thymome associé à la myasthénie, ce qui représente 10 à 15% des cas (9,16,21). Cette ablation pourra d'ailleurs être complétée par une radiothérapie voire une chimiothérapie selon les résultats histologiques (16).

Par ailleurs, chez le sujet myasthénique ne présentant pas de thymome, aucune preuve formelle n'est disponible à ce jour pour justifier l'utilisation de la thymectomie. A l'heure actuelle, une méta-analyse montre qu'il y a un bénéfice probable dans la myasthénie généralisée, avec anti-RACH(+), survenue chez l'adulte de moins de 50 ans et d'évolution récente. Il s'agirait donc de la seule indication de cette chirurgie dans la myasthénie sans thymome (8,16).

5. Prise en charge des phases d'exacerbation ou de crise : Traitements immunosuppresseurs à court terme

Elle repose sur deux stratégies thérapeutiques différentes : la plasmaphérèse (ou échanges plasmatiques) et les immunoglobulines humaines par voie intraveineuse (Tégélines®). Elles partagent cependant les mêmes indications, à savoir essentiellement la prise en charge en aigu des phases d'exacerbation ou de crise myasthénique. Ces deux techniques peuvent aussi être envisagées pour préparer le patient atteint de myasthénie à

une thymectomie ou à tout autre acte chirurgical, et ce quand l'état pré-opératoire du patient n'est pas stable, pour réduire la morbidité péri-opératoire (16). De même, leur utilisation en début de traitement par corticoïdes pour prévenir ou limiter les exacerbations cortico-induites mais aussi leur prescription en tant que monothérapie pour les rares patients réfractaires à toutes les autres formes de traitements, font partie des indications possibles de ces traitements immunosuppresseurs à court terme, indications supportées par un consensus officiel du NIH (National Institute of Health) datant de 1986 (9,33). Comme énoncé ci-dessus, il s'agit de traitements immunosuppresseurs à court terme et d'action passive, permettant d'améliorer la force musculaire, mais uniquement de façon temporaire, sur quelques semaines : ils vont donc nécessiter la coadministration d'agents immunomodulateurs de longue durée d'action afin de prendre en charge le phénomène pathologique sous jacent (22).

Ces traitements étant prescrits et utilisés de façon quasi exclusive en milieu hospitalier, nous ne les développerons pas par la suite.

5.1. Plasmaphérèse ou Echanges Plasmatiques

Les échanges plasmatiques vont permettre une élimination des anticorps circulants, dont les anti-RACH, de façon transitoire (16). L'amélioration survient en quelques jours chez la plupart des patients, en général après la deuxième ou troisième séance d'échange (8,9). Le taux d'anticorps baisse en général de 75% après les séances mais va remonter assez rapidement, dès la deuxième semaine après la fin de la cure (28). Le bénéfice clinique ne dure jamais plus de 4 à 10 semaines (21).

5.2. Les Immunoglobulines intraveineuses à forte dose (Tégélines®)

Initialement utilisées dans de nombreuses pathologies auto-immunes, les immunoglobulines IV ont un mécanisme beaucoup plus complexe (8).

Leur efficacité dans l'amélioration des symptômes de la myasthénie a été prouvée par une étude avec contrôle placebo (34). Le délai pour observer une amélioration clinique est assez variable (une à deux semaines) et peut prendre jusqu'à 19 jours (9). De la même façon que la plasmaphérèse, l'effet ne dure que quelques semaines.

ZOOM : ORGANIGRAMME DU TRAITEMENT

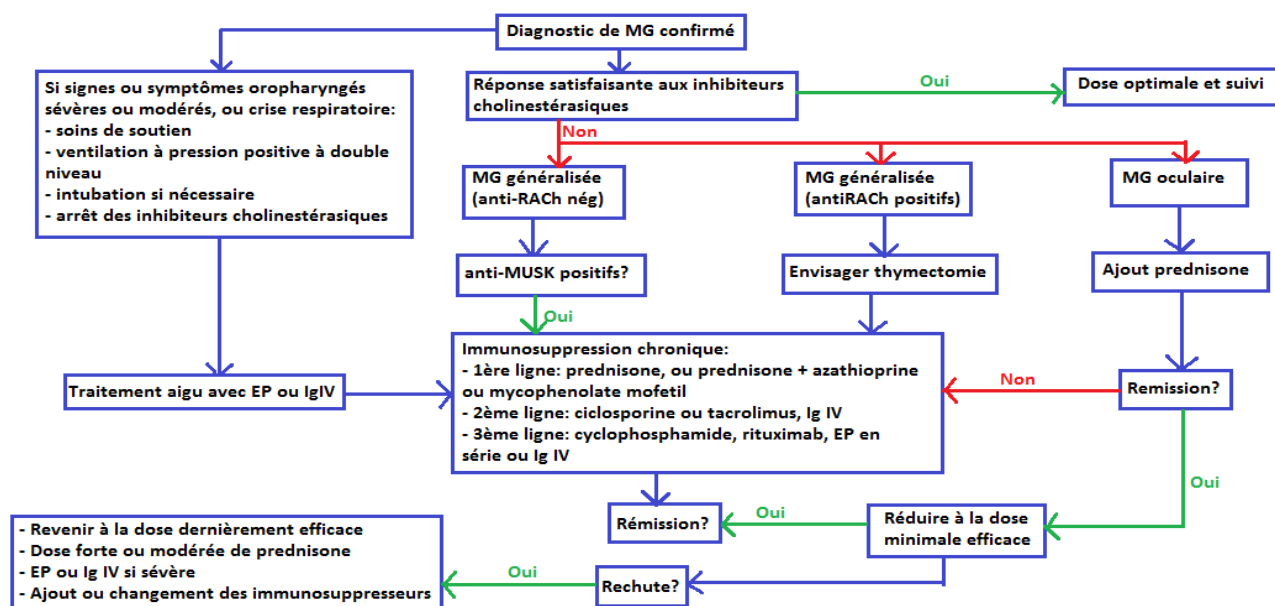


Figure 1: Organigramme du traitement (dans Lancet 2009 (8))

Bien qu'une individualisation des traitements soit nécessaire, nous retrouvons dans ce schéma l'approche globale, pouvant convenir à la majorité des patients, d'après la dernière publication dans le *Lancet*.

Légende : MG : myasthénie ; Ig : immunoglobulines ; EP : échanges plasmatiques

6. Gestion des points critiques

Voyons maintenant les principaux points concernant les traitements qui doivent être connus par les patients...

Remarque : ici encore, nous avons principalement recours aux RCP des différents médicaments cités, consultés sur le site de l'ANSM (24).

6.1. Plan de prise et effets indésirables du traitement symptomatique

Le traitement est toujours débuté à doses faibles puis on recherche la posologie optimale, à tâtons, adaptée aux symptômes du patient et permettant de minimiser les effets indésirables (21). Les prises sont à réaliser toutes les 5-6 heures en général, excepté pour le Mestinon® retard dont les prises sont plus éloignées (2 à 3 prises par jour maximum).

Les prises doivent être réparties dans la journée en fonction de l'évolution des symptômes du patient au cours d'une même journée, et selon les activités pratiquées, son mode de vie. Par exemple, un patient présentant des troubles de la déglutition aura intérêt à prendre l'anticholinestérasique 30 minutes avant chaque repas, afin de limiter les fausses routes. L'éducation thérapeutique est importante ici, le patient doit savoir réguler ses prises sans toutefois dépasser le seuil de tolérance, qui pourrait alors accentuer les troubles musculaires (17). Pour cela, il faut bien expliquer au patient le mode d'action du traitement ainsi que ses caractéristiques pharmacocinétiques.

Principaux effets indésirables devant être connus du patient:

- ✓ Effets nicotiques : Fasciculations (contractions involontaires), crampes musculaires, risque de troubles de déglutition
- ✓ Effets muscariniques : diarrhée, nausée, vomissement, hypersécrétions salivaires, lacrymale et/ou bronchique, hypersudation, myosis, voire bradycardie

Ces effets s'avèrent en général moindres si la prise se fait au cours d'un repas. Ils sont aussi dose-dépendants, réversibles à l'arrêt du médicament ou en cas de baisse de posologie, ou par injection d'atropine.

En cas de surdosage cholinergique, ces effets indésirables seront bien sûr plus prononcés mais un bloc de dépolarisation (« suractivation des récepteurs cholinergiques ») va aussi être induit et provoquer les effets inverses de ceux recherchés avec une dégradation de la force musculaire (8). On parle dans ce cas de crise cholinergique, dont les signes sont très proches de ceux de la faiblesse myasthénique, hormis des signes

muscariniques importants (sueurs, hypersécrétion bronchique, ...) qui pourront permettre au clinicien et au patient lui-même de faire le distinguo (9). En cas de doute, un test à la Prostigmine® peut être réalisé sous forme de dose flash : s'il y a détérioration de l'état clinique, on peut conclure à une crise cholinergique probable ; si au contraire il s'améliore, il s'agit plutôt d'une exacerbation des symptômes myasthéniques (21). Il faut noter que les signes de surdosage peuvent apparaître même pour des faibles doses.

6.2. Plan de prise et effets indésirables des traitements immunosuppresseurs au long cours

Les traitements que nous allons voir possèdent tous des effets indésirables en commun, liés à leur effet immunomodulateur.

Effets indésirables communs à la majorité des immunosuppresseurs :

- ✓ Risque infectieux accru
- ✓ Risque accru de tumeurs malignes

A retenir pour le patient :

- ✓ Guetter toute fièvre ou signe infectieux et consulter
- ✓ Vaccins vivants déconseillés voire contre-indiqués car risque de maladie vaccinale généralisée
- ✓ Suivi régulier de marqueurs tumoraux, suivi radiologique, *etc.*
- ✓ Il s'agit du traitement de fond donc en cas d'aggravation aiguë de la pathologie, pas d'intérêt à augmenter les doses.
- ✓ Délai d'action plus ou moins long (plusieurs semaines à plusieurs mois) : ne pas arrêter si absence d'amélioration rapide.

Voyons maintenant les points critiques liés à chacun des différents traitements immunosuppresseurs les plus fréquemment prescrits dans la myasthénie auto-immune.

6.2.1. Les glucocorticoïdes

La prise de ce traitement doit se faire tous les matins.

Principaux effets indésirables devant être connus du patient (31) :

- ✓ Métaboliques et hydro-électrolytiques : rétention hydro-sodée, prise de poids, hypertension artérielle, augmentation de l'appétit, ostéoporose, tassements vertébraux, hyperglycémie, *etc*
- ✓ Endocriniens : atrophie cortico-surrénalienne
- ✓ Digestifs : risque d'ulcère
- ✓ Psychiques : excitation, insomnie
- ✓ Autres : retard de cicatrisation, hyperpilosité, *etc*

Ces effets sont ici encore dose-dépendants d'où l'intérêt de rechercher la dose minimale efficace après avoir obtenu une amélioration franche et stable sous dose d'attaque.

A retenir pour le patient :

- ✓ A cause de l'atrophie cortico-surrénalienne, l'arrêt du traitement devra se faire de façon très progressive, pour éviter l'insuffisance surrénalienne. Pas d'arrêt brutal.
- ✓ Surveillance biologique régulière nécessaire (troubles métaboliques et hydro-électrolytiques) et suivi tension artérielle.
- ✓ Traitement préventif nécessaire pour l'ostéoporose et l'ulcère digestif si besoin.
- ✓ Règles hygiéno-diététiques adaptées : repas avec peu de sel, peu de glucides, riche en protéines et en calcium
- ✓ Prise le matin pour limiter effets indésirables psychiques (excitation, insomnie) et pendant le petit-déjeuner pour limiter les troubles digestifs

6.2.2. Azathioprine

La prise de l'Imurel® s'effectue en 1 à 3 prises au cours de la journée, au moment des repas.

Principaux effets indésirables devant être connus du patient (35) :

- ✓ Toxicité hématologique
- ✓ Troubles digestifs, surtout en début de traitement
- ✓ Hépatite cholestatique
- ✓ Réaction idiosyncrasique rare, avec pancréatite grave
- ✓ Alopécie modérée

A retenir pour le patient :

- ✓ Surveiller les douleurs abdominales inexpliquées (risque de pancréatite)
- ✓ Suivi biologique régulier impératif (toxicités hématologique et hépatique)
- ✓ Prise au moment des repas pour limiter les troubles digestifs

6.2.3. Mycophénolate mofétil

Principaux effets indésirables devant être connus du patient (9,35) :

- ✓ Troubles digestifs
- ✓ Toxicité neurologique (confusion, agitation, dépression, convulsions, *etc*)
- ✓ Troubles métaboliques et hydro-électrolytiques : dyskaliémie, hématurie, protéinurie, hypercréatinémie, élévation des transaminases, hyperglycémie, hyperlipidémie, goutte, *etc*
- ✓ Autres : acné, prurit, hypertension, oedèmes, *etc*.

A retenir pour le patient :

- ✓ Suivi biologique régulier impératif

6.2.4. Ciclosporine

La ciclosporine fait partie des médicaments à marge thérapeutique étroite et ses taux plasmatiques doivent être situés entre 100 et 150 ng/ml de sang (cible thérapeutique) (9).

Principaux effets indésirables devant être connus du patient (35) :

- ✓ Néphrotoxicité
- ✓ Neurotoxicité
- ✓ Hépatotoxicité
- ✓ Troubles métaboliques : hyperuricémie, goutte, hyperkaliémie, *etc*
- ✓ Hématotoxicité
- ✓ Autre : hirsutisme, hypertrophie gingivale, hypertension artérielle, troubles digestifs

Ces effets sont ici encore dose-dépendants.

A retenir pour le patient :

- ✓ Suivi biologique régulier impératif
- ✓ Suivi des concentrations thérapeutiques
- ✓ Suivi tension artérielle

6.3. Interactions médicamenteuses

Le groupe de travail Interactions Médicamenteuses (GTIAM) de l'Afssaps, créé en 1983, a pour but de valider les interactions médicamenteuses, et cela basé sur de multiples sources (cas cliniques, pharmacovigilance, essais cliniques, avis d'experts, données bibliographiques, ...). Une fois l'interaction détectée et considérée comme cliniquement significative, le GTIAM détermine le niveau de contrainte de cette interaction ainsi que la conduite à tenir. Cela va dépendre de multiples facteurs, tels que l'intensité de l'effet, la nature du médicament et de la pathologie traitée, les possibilités de surveillance, et va amener à 4 niveaux de contrainte (36,37):

- La **contre-indication** ne peut être transgressée (risque potentiel grave ou imprévisible, existence d'alternatives, association inutile voire dangereuse, *etc*)
- L'**association déconseillée**, correspondant à une contre-indication relative, doit être évitée autant que possible. Cependant, si la balance bénéfice-risque est favorable, l'association est possible mais nécessite un suivi accru du patient.
- La **précaution d'emploi** correspond au cas le plus fréquent. L'association est possible si on respecte les recommandations permettant d'éviter ou de minimiser l'interaction. Cela peut passer par un renforcement du suivi clinique ou biologique ou encore thérapeutique, une adaptation de la posologie, *etc*.
- L'**association à prendre en compte** correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Le risque existe mais il n'y a pas de recommandation quant à

la conduite à tenir. Seul le clinicien peut juger et décider de la nécessité de cette association.

Enfin, certaines données concernant des interactions ont été publiées mais n'ont pas été retenues par le GTIAM de l'AFSSAPS (devenue ANSM). Les interactions de ce type, issues de la banque de données Charpiat, sont mentionnées dans le tableau mis en annexe (Annexe 1) (38).

Un tableau le plus exhaustif possible des interactions médicamenteuses a été réalisé pour les traitements les plus fréquemment prescrits dans le cadre de la myasthénie et mis en Annexe pour des raisons de volumes.

7. Optimisation du traitement

Nous allons plus précisément nous attarder sur la façon d'optimiser la prise en charge médicamenteuse du point de vue du pharmacien. Nous ne passerons en revue que les traitements de première et deuxième ligne actuellement prescrits. Nous ne parlerons donc pas non plus des traitements immunosuppresseurs à court terme (plasmaphérèse et immunoglobulines IV) qui ne sont pas du ressort de l'ambulatorio.

7.1.1. Observance

Comme pour toutes les affections chroniques, l'observance est un point clé dans la prise en charge de cette pathologie. Pour cela, il est bien sûr indispensable d'expliquer les bases du mécanisme de la pathologie et de celui des médicaments car observance (donc efficacité) et connaissances sont liées, que ce soit pour des pathologies aiguës ou chroniques, que ce soit grâce à un support oral ou écrit, mais toujours adapté au patient (39,40,41).

Le traitement symptomatique de la myasthénie ne présentant qu'un effet à court terme, il est indispensable d'impliquer le patient dans la gestion de son plan de prise, particulièrement en fonction de l'évolution de ses symptômes au cours d'une même journée ou des activités. Le patient pourra devenir encore plus actif en étant formé à détecter les signes d'aggravation de la myasthénie, pouvant alors s'auto-prendre en charge

en augmentant la posologie du traitement symptomatique par exemple (après entente préalable avec le médecin, définition de la posologie maximale, distinction avec une crise myasthénique nécessitant une hospitalisation).

Le traitement immunosuppresseur de fond devra être correctement différencié du traitement aigu par le patient. Celui-ci devra bien sûr être averti du délai d'action du traitement, afin de ne pas stopper précocément le traitement.

La dose optimale devra toujours être recherchée afin d'avoir une efficacité maximale pour des effets indésirables minimaux. Le patient devra donc s'attendre à ce que la posologie notamment soit recherchée à tâtons, pouvant expérimenter des effets indésirables si les doses sont trop élevées.

Même si l'information du patient est essentielle, il n'existe que très peu de fiches d'information leur étant destinées vu le caractère rare de cette maladie, mises à part les fiches réalisées par l'AFM (17) ou encore les cartes « Information et conseils » et « Carte de soins et d'urgence » réalisées en collaboration avec le ministère de la santé (Annexe 2).

Cependant, depuis l'adoption en 2004 d'un Plan National Maladies Rares, des sites d'information se sont développés, notamment le site internet Orphanet (42), afin d'accéder plus facilement aux informations les concernant que ce soit à destination des patients, ou à destination des professionnels de santé, comme par exemple la procédure de prise en charge en cas d'urgence afin de sécuriser le circuit du patient (Annexe 3) (43).

7.1.2. Prévention de l'iatrogénèse

Tous les acteurs de santé vont être ici impliqués. Le patient lui-même va devenir un acteur central, de même que le médecin prescripteur qui va devoir s'informer et respecter les contre-indications mais aussi prévenir son patient des éventuels effets indésirables. Via ces informations, le patient pourra participer aux décisions thérapeutiques le concernant. Une fois l'adhésion du patient obtenue, un troisième acteur de santé entre en jeu : le pharmacien, qui va devoir contrôler la prescription, la valider en discutant avec le patient pour détecter d'éventuelles contre-indications physiopathologiques ou encore des

interactions médicamenteuses, en ayant recours notamment au dossier pharmaceutique (qu'il faudra proposer si le patient ne l'a pas encore créé).

Pour optimiser la stratégie thérapeutique, le pharmacien aura aussi pour rôle de compléter ou délivrer des informations, principalement sur les différents traitements, tout cela en intégrant le « bon usage du médicament ».

Parmi les traitements les plus fréquemment prescrits actuellement dans la myasthénie, plusieurs points devront être abordés avec le patient, tout au long de son évolution dans le parcours de soins :

- Modalités d'arrêt des traitements de fond, notamment pour les corticoïdes (schéma de décroissance progressive si traitement de plus de 10 jours car risque d'insuffisance surrénalienne)
- Modalités de prise des médicaments, tout les intégrant au mieux au rythme de vie habituel du patient, mais avec des contraintes pour certains médicaments, notamment pour limiter les effets indésirables :
 - ✓ Corticoïdes : prise le matin, pendant le repas
 - ✓ Azathioprine : prise au cours du repas pour limiter les troubles gastro-intestinaux
- Avertir le patient d'une aggravation possible de la pathologie en début de corticothérapie et du délai requis pour observer une efficacité avec les autres immunosuppresseurs (motiver le patient à continuer même s'il ne voit aucune amélioration)
- Pour les patients sous cytotoxique (et leur partenaire), une contraception efficace doit être envisagée (notamment sous azathioprine)
- Nécessité d'un suivi et corrections si besoin
 - ✓ Suivi de la kaliémie : Corticoïdes hypokaliémiants, ciclosporine hyperkaliémiant, dyskaliémie sous MMF.
 - ✓ Contrôles réguliers des fonctions rénale et hépatique sous ciclosporine, azathioprine et MMF.
 - ✓ Suivi de l'uricémie pour la ciclosporine et le MMF (hyperuricémiants)
 - ✓ Contrôles glycémiques en cas de corticothérapie et de traitement par MMF.

- ✓ Dosages pharmacologiques : ciclosporinémie, suivi accru en cas de début de traitement ou de modification de ce traitement ou d'autres traitements associés, en cas de diarrhée (taux sanguin non mesurable pour le MMF *per os*)
- ✓ Suivi de la tension artérielle pour la ciclosporine et le MMF.
- ✓ Suivi hématologique notamment pour azathioprine et ciclosporine (toxicité hématologique importante).
- ✓ Surveillance neurologique pour la ciclosporine et le MMF.
- Supplémentation systématique en calcium + vitamine D en cas de corticothérapie au long cours (prévention ostéoporose) : à envisager avec le médecin si cela n'a pas été réalisé.
- Adapter la prise en charge des pathologies associées (telles que l'ulcère gastro-duodéal sous corticoïdes, une hypertension sous ciclosporine ou corticoïdes, ...).
- Existence de nombreuses interactions médicamenteuses et nombreux médicaments contre-indiqués dans la myasthénie donc il faut sensibiliser le patient.

7.1.3. Conseils à délivrer au patient au moment de la délivrance initiale et des renouvellements

Comme toute pathologie chronique présentant des phases d'aggravation, il peut être utile de tenter de déterminer l'**origine** de cette aggravation afin de limiter des récides par la suite : origine médicamenteuse, environnementale (température, ...), psychologique (stress, choc, ...) ou simplement physique (activité trop intense) par exemple.

En cas de corticothérapie, on pourra rappeler au patient des **règles hygiéno-diététiques** simples afin de limiter les troubles hydro-électrolytiques : limiter les apports en sel et en sucres (surtout rapides) et favoriser un bon apport protéique et calcique. Concernant les autres traitements immunosuppresseurs, il faudra simplement les alerter sur le fait de ne pas boire de jus de pamplemousse (inhibiteur métabolique puissant pouvant accroître les effets indésirables des autres médicaments) et de ne pas avoir d'apport potassique trop important (sel Bouillet®, apports alimentaires importants, ...) car certains traitements sont eux-même hyperkaliémiants (ciclosporine).

Le pharmacien aura aussi pour rôle d'**orienter** rapidement le patient vers un médecin en cas de signes d'infection (fièvre, douleur d'origine indéterminée, présence d'une plaie infectée, ...), d'hématome ou de saignement inexpliqué (trouble hématologique lié au traitement ? infection opportuniste ?...). Tout désir de grossesse (ou déclaration de grossesse) devra être discuté avec le médecin pour définir la marche à suivre (modifications ou arrêts de traitement, retardement de la grossesse, ...)

Par définition, les immunosuppresseurs au long cours diminuent les capacités de défense. Ainsi, d'une part, l'efficacité des vaccins sera diminuée sous traitement (sachant que les vaccins vivants sont, eux, bien déconseillés voire contre-indiqués). Il est donc préférable que le patient soit à jour dans son calendrier vaccinal avant de débiter le traitement. D'autre part, le risque tumoral étant accru sous immunosuppresseur (notamment cancer cutané), il convient d'inciter le patient à limiter son exposition aux ultraviolets ou au soleil, en se protégeant avec vêtements et crème solaire à haut indice de protection.

Enfin, il est indispensable de sensibiliser le patient à l'automédication, qui peut non seulement interagir avec le traitement de la myasthénie mais aussi aggraver les symptômes myasthéniques.

8. Point sur les médicaments à éviter dans la myasthénie

De nombreux médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés en cas de myasthénie car ils peuvent aggraver voire même déclencher cette pathologie. Cela peut être sous influence des mécanismes divers, métaboliques, immunologiques ou encore pharmacologiques (action sur la plaque motrice). Ce dernier mécanisme est bien sûr le plus important et de nombreuses molécules peuvent avoir un effet pré ou post-synaptique sur la JNM (44).

L'information du patient sur le risqué lié à ces médicaments est essentielle et il incombe en grande partie au pharmacien de s'informer et de vérifier les interactions. L'avènement du libre accès ne fait que renforcer la vigilance nécessaire à la prise de traitements autres que ceux prescrits dans le cadre de la myasthénie, par un spécialiste. Le

pharmacien a aussi pour rôle de contrôler les traitements associés prescrits par d'autres médecins ou spécialistes, les pathologies associées et comorbidités n'étant pas systématiquement prises en compte.

Dans l'annexe 4, nous allons tenter d'identifier l'ensemble des médicaments à risque, à partir des sources officielles et des publications diverses actuellement disponibles, afin de déterminer la liste la plus exhaustive possible des médicaments pouvant être impliqués dans des aggravations de myasthénie.

Pour chaque classe thérapeutique, nous allons d'abord le point sur ceux dont la contre-indication ou la précaution d'emploi est validée, à partir de trois sources références:

- Les RCP (24)
- Banque de Données Claude Bernard (BCB) en ligne (45)
 - Ces deux sources vont déterminer le niveau de contrainte: contre-indication ou mise en garde/précaution d'emploi
- Liste des médicaments, commercialisés en 2012 et présentant une contre-indication, précaution d'emploi ou mise en garde pour la myasthénie, sur le Thesaurus (46)
 - Cette source va simplement nous permettre de déterminer la liste des médicaments pour lesquels la myasthénie fait partie des contre-indications ou des précautions d'emploi/mises en garde (sans en déterminer le niveau)

Dans un deuxième temps, pour chaque médicament/classe thérapeutique, nous verrons les autres publications existantes. Le patient devra en effet en tenir compte car les médicaments qui vont suivre peuvent être source d'aggravation, de même que le médecin et le pharmacien responsable de la délivrance. L'ensemble des données est disponible dans l'annexe 4.

Nombreux sont finalement les médicaments pouvant aggraver, ou plus rarement déclencher, une myasthénie auto-immune notamment des médicaments disponibles sans ordonnance, voire en accès direct désormais depuis 2008 (47). Cependant, ces données sont essentiellement basées sur des rapports de cas, des petits échantillons, voire uniquement sur des résultats expérimentaux (44,49). Etablir une liste exhaustive s'avère

donc très délicate et il est bien sûr impossible d'exclure complètement tous ces médicaments de l'arsenal thérapeutique chez le myasthénique. S'ils sont prescrits, il faudra surtout être attentif à l'évolution des symptômes, mais cela vaut pour tous les médicaments, toutes pathologies concernées : l'iatrogénie médicamenteuse reste un domaine ouvert, en perpétuelle exploration. La sensibilisation du patient myasthénique s'avère donc indispensable : la prise d'un médicament sans ordonnance ou prescrit pour un autre patient ne doit être envisagée qu'après consultation de son médecin référent ou de son pharmacien, sensibilisé et informé au préalable de la pathologie.

La sensibilisation du patient mais aussi des professionnels de santé se révèle d'autant plus importante que, comme nous avons pu le montrer dans l'annexe 4, les données présentes dans les publications officielles ne sont pas toujours identiques, que la carte officielle de la myasthénie détenue par la majorité des patients ne cite pas ces médicaments de façon exhaustive et que deux molécules de la même famille par exemple ne font pas forcément partie des listes actuellement disponibles.

Revue littérature de l'étude des besoins des patients atteints de myasthénie, en particulier du point de vue thérapeutique

Dans la littérature, on retrouve très peu de publications concernant l'étude des besoins des patients atteints de pathologies rares. Cependant, depuis une dizaine d'années, force a été de constater que si une pathologie est rare, l'ensemble des maladies rares concerne au final 6% de la population en Union Européenne (49) et représente dès lors un enjeu économique majeur. Un programme commun a alors été lancé pour améliorer la prise en charge globale de ces pathologies (6).

Par la suite, cinq enquêtes concernant l'étude des besoins et des attentes des patients atteints de pathologies rares, et parfois plus précisément de myasthénie, ont été publiées.

Voyons les différentes informations qu'elles peuvent nous apporter, afin d'aiguiller notre recherche et d'y inclure le rôle du pharmacien.

1. Synthèse des publications concernant les différentes étapes de la prise en charge du patient atteint d'une maladie rare (y compris la myasthénie auto-immune)

1.1. Phase diagnostique

L'enquête menée en 2006 par le Groupe de Travail Maladies Rares du Luxembourg (49) a fait ressortir plusieurs points importants :

- ✓ 59,4% des patients ont l'impression que leurs premiers symptômes n'ont pas été pris convenablement en considération (par négligence, suspicion d'un autre diagnostic ou encore non-redirection vers un service spécialisé notamment). Le

délai entre les premiers symptômes évoqués par le patient et le diagnostic était très court dans 1 cas sur 3 mais pour le reste, il pouvait varier entre 1 mois et plus d'une décennie.

- ✓ Pour les patients ayant présenté un long délai avant la pose du diagnostic, quasiment la moitié estiment que cela a pu entraîner des séquelles physiques. Ils estiment aussi que cette attente engendre une perte de confiance envers la médecine, peut entraîner des séquelles psychiatriques voire intellectuelles, une incompréhension de la part de l'entourage, *etc.*
- ✓ L'orientation vers le médecin ayant posé le diagnostic s'est faite essentiellement par un spécialiste (51,2%) ou par les généralistes. Cependant, on constate dans cette étude que l'orientation vers la structure ou le médecin spécialisé s'est faite dans plus de 10% par des personnes ne faisant pas partie des professionnels de santé (associations de patients, autre patient atteint de la pathologie, ou encore les médias, internet, *etc.*)

Tous ces problèmes sont essentiellement liés au manque de connaissances concernant ces pathologies rares, des symptômes divers et variés, parfois communs. Le manque d'information sur l'existence de centres spécialisés, pour les patients comme pour les médecins parfois confrontés à l'isolement professionnel, retardent la mise en route d'une prise en charge adaptée... Il est primordial de faire connaître les centres de références concernés par la pathologie, pour les patients mais aussi pour les autres professionnels de santé afin d'orienter rapidement le patient. Les listes de ces centres sont disponibles sur les sites références des maladies rares, notamment Orphanet qui met à disposition les listes en fonction des pathologies concernées mais aussi du pays concerné (42).

1.2. Prise en charge médicale et suivi des patients

Dans l'étude menée au Luxembourg (49), seuls 37,6% des patients se sont vus proposer un soutien tels que psychologue ou mise en relation avec une association de patients alors que plus de 90% des répondants estiment qu'un soutien devrait être proposé de façon systématique suite à l'annonce. Cela influera énormément sur la suite de la prise en charge, et notamment l'observance du patient, qui se sentira davantage en confiance. Ce point ressort d'ailleurs dans une autre étude menée par un sociologue faisant partie de

l'AFM sur l'accompagnement des maladies rares ; le patient attend clairement du médecin qu'il lui propose toutes les aides dont il a besoin, y compris psychologiques (50).

En ce qui concerne le suivi médical, il est souvent très complexe vu l'absence de traitement curatif pour la plupart des pathologies rares, à l'instar de la myasthénie. Pour les pathologies entraînant une grande variété de symptômes, plusieurs spécialistes sont parfois consultés tout au long du suivi. Seuls 20% des patients ne consultent qu'un seul médecin mais plus de 60% sont suivis par 2 à 4 médecins. Une coordination des soins est alors nécessaire pour assurer une prise en charge optimale, les consultations pluridisciplinaires pouvant améliorer la qualité des soins sans interférence entre médecins ou professionnels de santé (49), d'où l'intérêt d'orienter vers un centre de référence spécialisé.

Les pathologies étudiées dans ces études sont rares : les patients en sont conscients mais sont aussi conscients du fait que les professionnels de santé ne connaissent pas forcément toutes les spécificités ayant trait à leur pathologie. Ils estiment cependant que le professionnel doit se former pour pouvoir la prendre en charge correctement, voire être capable d'orienter vers un spécialiste (50).

En février 2009, sous l'égide d'Eurordis (association européenne pour les maladies rares), une enquête européenne portant sur les expériences mais surtout les attentes des patients atteints de maladies rares est publiée (51). Parmi les 18 maladies rares sélectionnées, on retrouve la myasthénie. L'accès aux soins est le fil conducteur principal. Il en ressort que les patients ont parfois de grandes difficultés à accéder aux différents services médicaux pouvant intervenir dans son parcours de soins (neurologie, ophtalmologie, services d'urgence, électromyographie, *etc*), soit par manque de formation, soit pour cause d'indisponibilités ou des temps d'attente très long...

Dans les mêmes proportions que pour toutes les autres maladies rares, 17% des patients myasthéniques interrogés se sont heurtés, dans leur parcours de soins, à un refus de prise en charge. La principale cause a bien sûr été la complexité de la pathologie et le manque d'information du professionnel de santé (83%).

Il ressort aussi de cette enquête que les médecins de ville ne faisant pas partie des centres spécialisés, ne comprennent pas toujours la gravité des symptômes et ne

connaissent que peu la pathologie. Malgré tout, l'orientation vers un centre spécialisé n'est pas systématique, soit par ignorance de leur existence, soit par souci de préserver sa relation avec le patient. Il est donc primordial pour les centres de références de faire connaître leur existence (via d'autres professionnels de santé, notamment le pharmacien de ville en contact permanent avec le patient) et de mettre en place des actions de formation des autres professionnels de santé pouvant être confrontés à la pathologie.

1.3. Information et éducation du patient

D'après l'étude réalisée par le groupe de travail Maladies Rares du Luxembourg (49) et concernant la délivrance d'informations après la pose du diagnostic, quasiment un patient sur deux estime ne pas avoir reçu suffisamment d'informations sur la pathologie. La moitié d'entre eux n'a en effet pas eu d'informations spécifiques mais ces réponses sont influencées par le choc de l'annonce, pouvant influencer sur la capacité du patient à intégrer les informations délivrées, ou encore par la barrière du « jargon médical ». Pour l'autre moitié des patients estimant être suffisamment informée dès le départ, on retrouve comme principales sources d'information le spécialiste pour 85,7% des patients, mais aussi juste derrière, les associations de patients et les recherches sur Internet (pour respectivement 45,9% et 38,8% des patients).

Dans le rapport publié par le sociologue de l'AFM en 2006 (50), le patient désire recevoir des informations de la part du médecin, essentiellement au moment du diagnostic. Cependant cette demande est nuancée car le patient souhaite être informé mais chaque patient étant une entité différente des autres, avec un profil psychologique particulier, il n'est pas toujours prêt à tout entendre. L'enquête révèle que les patients souhaiteraient que les médecins tiennent compte de cette nuance, donc une information adaptée à chacun. Aucune allusion n'est faite sur le rôle à jouer du pharmacien.

Pour mieux analyser les différents types de comportement d'un patient dans son parcours de soins, il faut savoir qu'après l'annonce diagnostique d'une pathologie chronique (à l'image de la myasthénie), il va passer par différentes étapes avant l'acceptation finale de cette maladie. Dans les premiers temps, il est soumis au choc de l'annonce puis va entrer dans une phase de déni de la maladie. Après une phase de révolte, le patient va tenter de marchander mais accepte enfin la pathologie, sous certaines

conditions. Enfin, on aboutit, après un temps plus ou moins long, à l'acceptation finale de ce nouvel état de santé (52). Tout au long de ce parcours psychologique, l'observance du patient pourra être modifiée, de même que sa capacité à intégrer des informations donc une éventuelle éducation thérapeutique. Il est donc nécessaire de prendre cela en compte lors de l'étude des résultats des patients interrogés.

1.4. Prise en charge thérapeutique

On ne retrouve aucune étude portant sur cette prise en charge ou encore sur le ressenti des patients face aux traitements.

2. Point sur la qualité de vie des patients atteints de myasthénie

On ne retrouve à l'heure actuelle aucune étude spécifique sur la myasthénie, les patients et leurs besoins du point de vue pharmaceutique. Les seules études centrées sur ces patients concernent leur qualité de vie. Voyons ce que ces études peuvent nous apporter en termes d'informations.

En 2001, une des premières études sur l'étude des besoins des patients atteints de myasthénie est publiée dans la revue *Muscle & Nerve* (53). Cette étude visait à mesurer la qualité de vie de 27 patients, concluant que la qualité de vie générale et le bien-être n'étaient pas significativement différents de la population générale, malgré une adaptation nécessaire des activités (quotidiennes et professionnelles) à la maladie.

En se référant à cette étude, un groupe thaïlandais a voulu, là encore, évaluer la qualité de vie des patients, en tenant compte de différents facteurs, notamment les traitements (54). Les auteurs ont pu observer une corrélation significative entre le score SF36 (utilisé pour évaluer la qualité de vie) et les effets indésirables médicamenteux notamment, pouvant impacter sur les activités professionnelles comme sur les activités quotidiennes. La majorité des patients ayant participé à cette étude étaient traités par pyridostigmine associée à un traitement immunosuppresseur (essentiellement prednisolone

et azathioprine). Les patients ayant vécu des effets indésirables médicamenteux présentaient un score de qualité de vie significativement plus faible.

La prise en charge thérapeutique joue donc un rôle important dans la qualité de vie ressentie par les patients. Cependant, comme nous venons de le voir, aucune étude n'est actuellement disponible et axée sur les besoins, les attentes, des patients du point de vue thérapeutique. L'objectif de cette thèse sera donc en grande partie de répondre à cette question. Le pharmacien a-t-il une place dans l'amélioration de la prise en charge et, par conséquent, de sa qualité de vie ? De quelle façon peut-il y parvenir et quels sont les moyens à mettre en place ?

Certains points abordés dans ces études pourraient concerner le pharmacien : information voire éducation thérapeutique, ou encore orientation vers des centres spécialisés par exemple.

3. Données existantes sur le patient et sa relation aux traitements

3.1. Bilan médicamenteux : iatrogénie médicamenteuse, automédication et prescriptions

Dans le cadre des entretiens patients à l'hôpital et afin d'identifier les problèmes d'iatrogénie médicamenteuse, notamment lors de l'admission des malades, une fiche de Bilan Médicamenteux Optimisé a été proposée et mise en place par le Dr Benoît Allenet en 2010. Cette fiche mise en annexe (Annexe 5) permet notamment de faire le point sur les médicaments récemment délivrés au patient, dans le cadre d'une prescription ou non, et sur les effets indésirables qu'il a expérimentés. L'emploi de ce questionnaire dans les pathologies chroniques telles que la myasthénie auto-immune pourrait permettre d'analyser le bon usage du médicament et ainsi de pouvoir placer l'activité du pharmacien.

Son rôle est ici primordial étant donné que l'automédication est un phénomène qui tend à se développer, pouvant entraîner différents types de risques : risque par mésusage (non respect des contre-indications par exemple, posologie excessive, *etc*) ou par

interactions médicamenteuses (55). Dans une enquête Afipa-UMPC de 2012 (56), plus de 90% des sujets interrogés, sains ou malades, toutes pathologies confondues, déclarent avoir utilisé des médicaments sans avis du médecin ; on peut donc supposer qu'une grande proportion de sujets myasthéniques est exposée à ce risque. Dans le cadre de cette même enquête, il a été observé que le conseil du pharmacien était sollicité dans 60% des cas en cas d'absence d'ordonnance et 80% des patients interrogés ayant recours à l'automédication considèrent que le conseil pharmaceutique est « utile voire indispensable ».

De plus, notre rôle de promotion du bon usage du médicament auprès du patient se trouve facilité depuis la mise en place du Dossier Pharmaceutique, permettant de créer un lien entre les différentes pharmacies visitées par le patient (57). Cependant, le problème du manque d'information demeure une réelle barrière alors que cette information est primordiale en cas de pathologies associées telles que la myasthénie auto-immune...

3.2. Recueil d'informations

Dans le cadre de la corticothérapie au long cours, un questionnaire d'information (Annexe 6) à destination du patient, élaboré dans la cadre du CHU de Grenoble permet d'évaluer les connaissances du patient sur ce traitement, mais aussi de connaître son ressenti et ce qu'il en pense. Ce questionnaire peut alors permettre, dans le cadre des pathologies et donc des traitements chroniques, d'évaluer ces différents points afin de mettre en place, de façon plus adaptée, une éducation thérapeutique pour la pathologie concernée.

Matériel et méthode

1. Référentiel d'étude

1.1. Les acteurs de l'étude

Dans le cadre de la 6^{ème} année de pharmacie à l'Université de Grenoble, une étudiante a choisi d'analyser les besoins des patients atteints de myasthénie, du point de vue pharmaceutique essentiellement.

Etant donné le caractère rare de cette pathologie, l'étude est réalisée sur un petit échantillon de patients (une vingtaine environ).

Pour permettre de recruter des patients, d'autres professionnels (de santé ou autre) ont été impliqués dans cette étude :

- Les neurologues de la région Rhône-Alpes, de ville et de milieu hospitalier
- Les membres de l'AFM d'Echirolles (38), en lien avec des patients myasthéniques

1.2. Planification de l'enquête

N'existant à l'heure actuelle aucune étude spécifique sur la relation patient-médicament dans le cadre de la myasthénie, il est nécessaire de partir en quête d'informations directement auprès des personnes concernées, et notamment collecter des témoignages par le biais d'une enquête de type sociologique (58). Pour trouver ces informations, une étude documentaire s'avère limitée comme nous l'avons vu car il n'existe que peu d'écrits sur les besoins de ces patients, du point de vue du pharmacien.

1.2.1. Définition des objectifs

Dans cette étape, il nous faut définir clairement le contenu de l'enquête puis, pour chaque objectif, tenter de déterminer des indicateurs pouvant faire l'objet d'interrogations.

L'étude va se diviser en deux grandes étapes.

1.2.1.1. Bilan médicamenteux optimisé

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux médicaments sont contre-indiqués dans la myasthénie, y compris des médicaments disponibles sans ordonnance. La première étape de l'enquête s'attardera donc sur la prise (ou non) de ces médicaments, pour vérifier que le patient est bien informé sur ce point. Il s'agit du Bilan Médicamenteux Optimisé. Les différents indicateurs porteront donc ici les grandes classes médicamenteuses pouvant aggraver une myasthénie auto-immune. L'enquête se fera ici essentiellement sous forme de questions fermées (OUI ou NON) pour chaque médicament ou classe médicamenteuse ; une question ouverte de type « Que prenez-vous en automédication ? » ou « Que prenez-vous comme médicaments en dehors de vos ordonnances ? » pouvant paraître trop large et entraîner de nombreuses omissions. Si le patient répond positivement, on pourra lui demander si des effets indésirables sont apparus dans les suites de la prise.

De plus, en dehors de l'automédication, il est possible que le patient prenne ou ait pris des médicaments sur ordonnance d'un médecin qui ignorait ou a négligé sa pathologie et/ou les contre-indications médicamenteuses associées. On pourra donc vérifier cela dans cette partie, pour les grandes classes médicamenteuses concernées. Enfin, pour chaque patient nous ferons le point sur l'ensemble des médicaments pris au moment de l'enquête, pour la myasthénie et les pathologies associées, si elles existent, afin d'évaluer les interactions médicamenteuses possibles. Le patient pourra nous parler des médicaments qui ont provoqué des effets indésirables, de type allergique ou autre, et nous pourrions tenter d'évaluer si cela est en lien ou non avec la pathologie myasthénique.

Au final, cette partie permettra de réaliser avec le patient un historique médicamenteux le plus complet possible pour déterminer combien de médicaments à risque ont été/sont reçus par ces patients, mais elle va aussi permettre de détecter les effets indésirables potentiellement liés à la prise de ces médicaments.

1.2.1.2. Etude sur l'information des patients, leurs besoins et attentes

Dans une deuxième étape, nous tenterons d'évaluer le degré d'information des patients sur la pathologie et ses traitements en général, et de cibler leurs attentes, qu'elles soient clairement exprimées ou non. L'enquête va ici nous permettre non seulement de vérifier le niveau d'information des sujets enquêtés, mais aussi de connaître leur ressenti, leurs motivations, leurs expériences, ...

Nous profiterons de cette étape pour déterminer les caractéristiques des patients (âge, sexe, activité, *etc*) afin d'établir les statistiques.

Parmi les indicateurs, on retrouvera dans cette partie des notions concernant la pathologie, les traitements afin d'évaluer leurs connaissances, non pas dans un but de contrôle, mais pour évaluer les besoins en information (et donc en éducation thérapeutique) des patients. En effet, si ce besoin n'est pas toujours exprimé clairement par les patients, c'est un point essentiel pour une prise en charge optimale de la pathologie.

Les questions se présenteront ici essentiellement sous forme de questions semi-directives afin que différents thèmes soient abordés (pathologie, traitements, phases d'aggravation, ...) tout en favorisant l'exploration de la pensée (58). Des questions ouvertes seront plus propices pour obtenir une grande richesse d'information, même si leur analyse sera plus délicate et plus lourde par la suite.

Si certains points ne sont pas abordés dans ces questions ouvertes par le patient, on pourra ensuite les induire naturellement au cours de la conversation.

1.2.2. Inclusion des patients

1.2.2.1. Critères d'inclusion

La population parente, sur laquelle porte le sujet de thèse, est l'ensemble de la population atteint de myasthénie acquise auto-immune.

Pour réaliser l'enquête, il faut déterminer un échantillon de cette population. La population cible était alors toute personne atteinte de myasthénie, quel que soit son âge, vivant en région Rhône-Alpes ou dans les régions frontalières.

Les personnes concernées étaient toutes majeures et contactées puis rencontrées après obtention de leur consentement éclairé.

1.2.2.2. Choix de l'échantillon

Etant donné le temps imparti et les moyens disponibles, il est difficile d'obtenir un échantillon représentatif pour cette enquête sur une maladie rare. L'échantillonnage s'est ici réalisé de façon spontanée, selon les patients recrutés par l'association de patients ou les médecins contactés. De même, le nombre de patients s'est voulu le plus grand possible compte tenu des moyens et du temps.

1.2.2.3. Mode de recrutement

Le recrutement s'est fait en collaboration avec l'AFM et les neurologues de la région Rhône-Alpes, pour nous permettre de recruter le plus de patients possibles, vu le caractère rare de cette maladie. Il n'était pas envisageable de passer par les pharmacies d'officine, étant donné le caractère confidentiel des données (secret professionnel), et la non spécificité des traitements de la myasthénie (hormis les anticholinestérasiques).

Les patients ont ensuite été contactés par téléphone ou par courrier. La confidentialité des données était bien sûr systématiquement mise en avant, avant chaque entretien.

1.2.3. Méthode de recueil des données

L'enquête est réalisée par l'étudiant lui-même dans son intégralité.

Lors de la première prise de contact (et lors de la rencontre), il est nécessaire de motiver la personne notamment en insistant sur l'intérêt pour le répondant lui-même (occasion de participer et de faire avancer les connaissances, possibilité de s'exprimer) et de la mettre en confiance. L'objectif de l'enquête lui est présenté, de même que la durée approximative de l'entretien, le lieu de rendez-vous proposé, ... Il faut bien sûr rassurer la personne quant à la déontologie : anonymat et confidentialité des données seront respectés.

Afin de pouvoir se concentrer au mieux sur le patient et son discours, un dictaphone est utilisé au cours de l'entretien. Cette modalité est bien sûr précisée au patient, tout en lui

laissant le choix de le refuser dès le début de l'entretien. L'enregistrement est en effet le seul moyen de recueillir et restituer fidèlement l'intégralité de l'entretien et d'éviter au maximum les biais telles que des inexactitudes de langage, d'informations, ou encore une perception sélective de l'information par exemple (58).

Enfin, après avoir énoncé et expliqué ces modalités, l'étudiant s'assure que le patient n'a plus de questions sur ces modalités et qu'il est à l'aise. L'enquête étant notamment constituée de questions concernant ses connaissances sur la pathologie, il faut leur préciser qu'il ne s'agit bien évidemment pas d'un examen et qu'il faut répondre sincèrement, il est possible de ne pas tout savoir. Il faudra formuler les questions de la façon la plus adaptée possible. La phase de test permettra d'ailleurs de formuler correctement ces questions, afin qu'elles soient comprises par l'ensemble de l'échantillon.

Après chaque entretien, le patient a bien sûr été remercié de sa participation. L'interview été ensuite intégralement retranscrite.

1.3. Données temporelles

L'étude s'est déroulée entre juin 2011 et avril 2012. Une première phase d'élaboration et d'évaluation des questionnaires s'est faite entre juin et octobre 2011 puis la phase d'enquête entre novembre 2011 et avril 2012.

Le rendez-vous avec le patient était fixé en fonction des possibilités du patient, le plus souvent par appel téléphonique (et une seule fois par mails interposés).

La durée du rendez-vous variait en fonction des patients, notamment de leur souci de précision et de leurs connaissances. Elle a été estimée autour de 30-45 minutes en moyenne lors de la phase Test et le patient en était averti.

1.4. Lieux de l'étude

Lors de la prise de contact avec le patient, le lieu de rendez-vous était convenu selon son choix, en s'adaptant à ses contraintes ou son lieu de résidence par exemple pour lui permettre d'être dans un lieu où il se sentait en confiance, calme et propice à un entretien.

Une rencontre étant nécessaire pour réaliser ce type d'enquête, comprenant essentiellement des questions ouvertes, pouvait leur être proposé comme lieu de rencontre leur domicile, les locaux de l'AFM sur Echirolles mis à disposition, des locaux hospitaliers si le médecin les prenant en charge donnait son accord, ou encore par Internet (par webcams interposées) pour les patients plus éloignés.

2. Outils de l'étude

2.1. Information du patient et des professionnels

L'information du patient se faisait avant tout par l'intermédiaire de son neurologue référent ou des membres de l'AFM qui lui remettaient une lettre d'information standard ou personnalisée par le médecin référent (Annexes 7 et 8).

Les médecins informés de la démarche par contact téléphonique ou par courrier (Annexe 9) pouvaient, soit communiquer la lettre d'information Patient à tous leurs patients atteints de myasthénie, soit leur présenter la démarche au cours d'une consultation afin d'obtenir leur consentement. Après manifestation de leur accord (ou non manifestation de leur désaccord), le patient pouvait contacter l'étudiant directement par téléphone ou son médecin référent pouvait lui faire part de ses coordonnées pour entrer en contact.

Pour recruter d'autres patients, ne consultant pas régulièrement de spécialistes par exemple, ou suivis par des neurologues en dehors de la région ciblée, un contact s'est établi avec Monsieur Eric Baudet, Directeur du service régional de l'AFM de la région Dauphiné-Savoie (Régions Haute-Savoie, Savoie, Isère). Après lui avoir exposé la démarche, ainsi qu'à son équipe, ceux-ci ont pu prendre contact avec des patients de la région, leur faire parvenir la lettre d'information Patient (Annexe 7) et les recontacter pour obtenir ou non leur accord. Cela peut permettre *a priori* d'obtenir un échantillon plus représentatif de la population myasthénique globale.

2.2. Elaboration des questionnaires

2.2.1. Bilan médicamenteux optimisé

Pour réaliser cette étape, la fiche de bilan médicamenteux optimisé élaborée par Benoit Allenet en 2010 (Annexe 5) a été utilisée comme base. Celle-ci a ensuite été étayée, en lien avec la myasthénie, pour pouvoir passer en revue les grandes classes médicamenteuses à risque dans cette maladie, vues dans la première partie de cette thèse. Le questionnaire est réalisé sous forme d'entretien directif, avec des questions ouvertes et cible essentiellement l'automédication et les grandes classes médicamenteuses à risque prescrites dans le cadre de pathologies aiguës (antibiotiques, anti-paludique, anesthésiques, etc).

Bon usage du médicament chez le sujet myasthénique	Indicateurs
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> * Nb d'<u>aggravation</u> de MG <u>suite à la prise d'un médicament</u> <ul style="list-style-type: none"> * Noms de ces médicaments * Nb de patients ayant subi <u>anesthésies</u> générales/locales <ul style="list-style-type: none"> * % de complication post-anesthésie ou dépression postopératoire prolongée * Noms des derniers <u>antibiotiques</u> prescrits <ul style="list-style-type: none"> * % pouvant aggraver une MG * Nombre d'EI avec aggravation de MG rapporté
Interactions médicamenteuses sur prescriptions (sur prescriptions actuelles ou antérieures mentionnées par le patient)	<ul style="list-style-type: none"> * Nb IM contre-indiquées * Nb IM déconseillées * Nb IM en précaution d'emploi ou mise en garde * Nb IM publiées mais non répertoriées par GTIAM * % des IM pouvant aggraver la MG
Contre-indications liées à la physiopathologie	<ul style="list-style-type: none"> * Nb de médicaments pouvant aggraver la MG prescrits (actuellement ou non) <ul style="list-style-type: none"> * % d'EI y faisant suite * Nb de médicaments pouvant aggraver la MG en automédication (OTC, vente libre, armoire à pharmacie personnelle) <ul style="list-style-type: none"> * % d'EI y faisant suite
Automédication du sujet atteint de myasthénie	<ul style="list-style-type: none"> * Niveau d'automédication des patients : Nul/Faible/Moyen/Elevé * Nb de patients ayant un suivi dans une pharmacie d'officine
Légende : EI : effet indésirable ; IM : interaction médicamenteuse ; MG : myasthénie ; Nb : nombre ; OTC : over the counter ; % : pourcentage	

Tableau I: Indicateurs du bon usage des médicaments

Pour définir le niveau moyen d'automédication du patient, on estimera qu'elle est nulle s'il ne prend rien sans avis médical, faible si un seul médicament est régulièrement pris (*ex* : paracétamol), moyenne si le patient en prend quelques-uns et forte si plus de 4 médicaments différents sont pris régulièrement ou non en dehors de son ordonnance.

2.2.2. Recueil d'informations des patients – Questionnaire d'informations

Pour recueillir les informations concernant le patient, ses connaissances, ses expériences et son ressenti mais surtout pour évaluer ses besoins et attentes, exprimées clairement ou non, nous nous basons sur la « Fiche de Recueil d'informations Patients sous corticoïdes » validée en octobre 2009 au niveau du CHU de Grenoble, dans le cadre de la corticothérapie au long terme. (Annexe 6).

Dans une première partie, tout comme dans une observation pharmaceutique, il faut d'abord recueillir toutes les informations nécessaires sur le patient, ce qui permettra ensuite de définir les caractéristiques de la population étudiée, afin de comparer cet échantillon à la population myasthénique générale.

Caractéristiques patient	Indicateurs
Âge	<ul style="list-style-type: none"> * Âge actuel * Âge au diagnostic
Sexe	<ul style="list-style-type: none"> * Ratios Homme/Femme
Activités	<ul style="list-style-type: none"> * Nb de patients au chômage/sans emploi * Nb de patients retraités/ en invalidité * Nb de patients actifs * Nb d'étudiants * Nb de patients ayant des activités de loisirs/très peu/pas du tout
Concernant la pathologie	<ul style="list-style-type: none"> * Nb myasthénie généralisée * Nb myasthénie oculaire pure * Nb myasthénie touchant des groupes musculaires précis (autres que les yeux) * % de thymome * % d'hyperplasie thymique * Durée de la pathologie (années)
Concernant le traitement	<ul style="list-style-type: none"> * % de thymectomie * Nb de médicaments pour la myasthénie * Nb traitement symptomatique * Nb traitement immunosuppresseur de fond
Concernant la prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> * Nb de patients ayant un neurologue référent pour la myasthénie. Ville ou hôpital ? * Nb de patients ayant un généraliste comme référent pour la myasthénie
Concernant les crises	<ul style="list-style-type: none"> * Nb de patients ayant déjà vécu une crise myasthénique qui a nécessité une hospitalisation
Pathologies associées	<ul style="list-style-type: none"> * Nb de patients ayant une/des pathologie(s) associée(s) nécessitant ou pouvant nécessiter un traitement * Nb moyen des autres médecins consultés par le patient myasthénique * Nb de médicaments au total (patient polymédiqué ou non ?)
Concernant le mode de recrutement	<ul style="list-style-type: none"> * Nb de patients recrutés par un neurologue * Nb de patients recrutés par l'association de patients * Nb de patients recrutés autrement
Concernant le rendez-vous	<ul style="list-style-type: none"> * Nb de patients rencontrés à domicile * Nb de patients rencontrés en dehors (autre : local AFM, webcam, ...)
Légende : Nb : nombre ; % : pourcentage	

Tableau II: Caractéristiques des patients inclus et indicateurs

Dans un deuxième temps, nous allons plutôt cibler les connaissances et les représentations du patient, aussi bien sur la pathologie elle-même que sur son traitement, afin d'évaluer le rôle, actuel ou potentiel, du pharmacien dans la prise en charge globale du patient atteint de myasthénie. Contrairement à la partie précédente, l'entretien se réalisera plutôt sous forme semi-directive, les thèmes étant proposés au patient (*ex* : connaissances

sur la pathologie, sur les phases d'aggravation, *etc*) avec possibilité de reformuler en fonction du patient. Certains points étant importants (nombres de crise, prise en charge, déclencheurs identifiés, ...), ils pourront être relancés s'ils n'ont pas été abordés spontanément par le patient (omission volontaire ou non), afin d'aborder le plus de thèmes possibles.

L'évaluation se fera ici sous forme de note, afin d'objectiver au mieux les connaissances réelles des patients.

Les connaissances du patient	Indicateurs	Score d'évaluation
Concernant la pathologie	Mécanisme de pathologie connu ?	0 : pas du tout ½ : un peu 1 : oui (JNM, anticorps, <i>etc</i>)
	Origine ?	0 : ne sait pas/erreur ½ : connaît en partie 1 : auto-immun, cause inconnue, rôle thymus, iatrogène, ...
	Evolution ?	0 : ne sait pas, guérison (sans notion de « rareté ») 1 : A vie, évolution avec phases d'aggravation
Concernant le traitement (pour les patients actuellement sous traitement)	Identification des traitements pour la myasthénie ?	0 : Non ou erreurs ½ : Oui pour certains 1 : Oui
	Connaissance du mécanisme des médicaments qu'il prend ?	0 : ne sait pas ou erreur ½ : connaît un peu, certains 1 : connaît bien
	Idée sur la durée du traitement de la myasthénie ?	0 : ne sait pas / jusqu'à guérison (sauf si notion de rareté de guérison !) ½ : en partie 1 : sûrement à vie/rémission (donc arrêt des traitements) très rares
	Connaissances des modalités particulières de prise si elles existent ? (prise selon variation des symptômes pour ttt symptomatique, moment des prises, etc)	0 : non ½ : oui pour certains 1 : oui
	Surveillance des traitements (suivi biologique, dosage pharmacologique...)	0 : ne sait pas, ne fait pas 1 : connue du patient

	<u>En cas de corticothérapie au long cours :</u> Risques en cas d'arrêt brutal connus (désescalade thérapeutique progressive connue ?) Règles hygiéno-diététiques connues ? Principaux EI connus ? Risque infectieux ?	0 : non / 1 : oui 0 : non / 1 : oui 0 : non / ½ : un peu / 1 : oui 0 : non mentionné / 1 : oui
	<u>En cas de traitements IS autre :</u> Risque infectieux ? Quelques EI connus ?	0 : non / 1 : oui 0 : non/ ½ : en partie/ 1 : oui
	<u>Pour le traitement anticholinestérasique :</u> Risques en cas de surdosage et EI? Risque en cas d'arrêt ?	0 : non/ ½ à 1,5 : en partie / 2 : oui 0 : non/ 1 : oui
	Concernant les phases d'aggravation Connaissance des manifestations et signes avant-coureurs ?	0 : non ½ à 1,5 : en partie 2 : oui
	Identification de facteurs aggravants ?	0 : non ½ : quelques-uns 1 : oui
	Identification de facteurs d'amélioration ?	0 : non ½ : quelques-uns 1 : oui
	Connaissance de la prise en charge thérapeutique ?	0 : non ½ à 1,5 : en partie 2 : oui
	Connaissance de l'évolution possible ? Urgence reconnue ?	0 : non 1 : oui
	Quel est le premier réflexe en cas d'aggravation ?	Surveillance ? ↑ posologie des médicaments ? Appel du 15 ? Appel du neurologue ? Appel du médecin traitant ? Autre ?
Légende : EI : effet indésirable ; IS : immunosuppresseur		

Tableau III: Connaissances des patients, indicateurs et score d'évaluation

Enfin, un point important sera fait sur l'information des patients et leurs attentes et besoins feront l'objet d'un troisième volet afin d'entrevoir la mise en place d'outils d'information et/ou d'éducation à destination du patient.

	Indicateurs
Origine des informations dont le patient dispose actuellement	<u>Nb de patients ayant disposé :</u> <ul style="list-style-type: none"> • De la carte de myasthénie • D'une liste des médicaments contre-indiqués • D'explications orales sur pathologie, traitements, etc • De réunions de patients • De brochures / fiches explicatives (pathologie/traitements) • De brochure sur la prise en charge en cas d'urgence
	<u>De qui viennent ces informations ?</u> <ul style="list-style-type: none"> • De votre médecin référent • D'autres professionnels de santé • D'une association de patients
	<u>D'où proviennent essentiellement les informations du patient ?</u> <ul style="list-style-type: none"> • Famille / média / professionnel de santé / association / etc
	<u>Nb de patients portant toujours sur eux un support mentionnant cette pathologie (en cas d'urgence)</u>
	<u>Quel est ce support ?</u> <ul style="list-style-type: none"> • Carte de myasthénie officielle ? • Carnet de santé ? • Lettre du médecin ? • Autre ?
	<u>Origine de ce support ?</u> <ul style="list-style-type: none"> • Professionnel de santé ? • Association ? • Internet ? • Fait maison ? • Autre ?
Les besoins en information	<u>Nb de patients qui auraient désiré plus d'informations de la part des professionnels de santé</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sur la pathologie, son origine, son mécanisme, ... • Sur ses traitements (mécanisme, EI, ...) • Sur les phases d'aggravation (causes, prise en charge, ...)
	<u>Sous quelles formes ?</u> <ul style="list-style-type: none"> • Orale • Ecrite • Réunion • Autre
Légende : EI : effet indésirable ; Nb : nombre	

Tableau IV: Informations du patient et indicateurs

Afin de mettre un point d'honneur à définir le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces patients, une dernière question ouverte est proposée : Le patient a-t-il des questions sur ses traitements actuels ?

2.3. Validation des questionnaires- Etude de faisabilité

Le nombre de patients-tests n'était pas prédéfini au départ. Vu le faible nombre de patients disponibles, le questionnaire a été considéré comme validé après avoir vérifié qu'il était compréhensible de tous, qu'il ne présentait pas de redondances ou questions semblant superflues voire inadaptées à l'enquête.

Le recrutement s'est réalisé de la même façon que le questionnaire lui-même : sur la base du volontariat, suite au contact des patients par l'AFM dans un premier temps.

Il a finalement été testé sur 4 patients.

Patient test :	1	2	3	4
Age	67	55	75	26
Durée maladie	2	14	25	2
Sexe	Femme	Homme	Femme	Femme
Activité	Retraitée	Invalidité	Retraitée	Invalidité
Emploi (actuel ou passé)	Secrétaire	Maçon	Technicienne de laboratoire	Aide à domicile

Tableau V: Profil des patients tests

Tous ont été recrutés par l'AFM.

Une fois les problèmes identifiés, les corrections nécessaires ont été apportées.

Les différents problèmes rectifiés au cours de cette phase test ont été les suivants :

- Suppression des redondances
 - Ex : Deux questions traitaient des effets indésirables pouvant concerner le traitement de la myasthénie. Modification : une question concernant le traitement de la myasthénie dans le questionnaire d'information (effets ressentis des traitements de la myasthénie) et une question concernant tous

les autres traitements possibles dans le questionnaire « Bilan médicamenteux optimisé ».

- Ex : Enumération des traitements de la myasthénie dans deux questions (une dans chaque questionnaire)
- Elimination des données inutiles pour l'exploitation des résultats
 - Ex : Forme et voie des traitements (inj/*per os*/...)
- Modification de la forme du questionnaire
 - Ex : suppression des tableaux dans le Bilan médicamenteux optimisé (hormis le premier concernant tous les traitements prescrits actuellement)
- Apport de précisions
 - Ex : pour la question concernant les activités (questionnaire d'information), précision : « activité professionnelle » et « activités de loisirs » car cette dernière partie peut permettre d'évaluer le caractère invalidant de cette pathologie, son retentissement sur la qualité de vie.
 - Ex : pour la question « Quel(s) est (sont) votre (vos) médecin(s) référent(s) pour la myasthénie ? », préciser que c'est en vue d'un contact en cas de besoin car le patient se demande pourquoi.
 - Ex : pour la question « Que pouvez-vous me dire du traitement de la myasthénie ? », le patient ne sait pas quoi répondre en général donc préciser « mécanisme, nom, suivi, précautions, ... ».
 - Ex : A la question « Des informations vous ont-elles été délivrées depuis le diagnostic ? », le patient répond souvent « Non » mais quand on précise « par les médecins, les infirmières, les pharmaciens, ... » et des formes variées « interventions orales, brochures, etc », la réponse peut changer.
- Modifications
 - Ex : Pour l'exploitation statistique, la « date de début de traitement » est remplacée par la date de diagnostic (même si les deux dates coïncident dans la plupart des cas).
 - Ex : Modification de l'ordre des questions pour avoir une suite logique.
 - Ex : concernant les phases d'aggravation et les connaissances du patient à ce sujet, on ne désire pas connaître uniquement la conduite à tenir mais aussi savoir ce qu'il sait des facteurs aggravants, des facteurs

d'amélioration, *etc.* On pose donc une question plus générale « Que pouvez-vous me dire des phases d'aggravation ? » en lançant des pistes (la conduite à tenir, les causes, *etc.*).

- Reformulations pour être mieux compris du patient
 - Ex : « Prise en charge thérapeutique » remplacée par « traitements », plus abordable pour le patient.
 - Ex : Dans l'expression « pathologies associées et comorbidités », la dernière notion (comorbidité) est souvent incomprise et fait même parfois peur au patient. Les comorbidités étant difficiles à aborder avec le patient (alcool, tabac, *etc.*) et celui-ci n'étant pas pas systématiquement au courant (hypercholestérolémie...), on se limitera aux pathologies associées, qui peuvent faire l'objet d'un traitement et entraîner des interactions par exemple.
- Des ajouts
 - Ex : nouvelle classe médicamenteuse à risque, sans ordonnance, trouvée dans une publication (Troubles digestifs, maux de ventre, ...)
 - Ex : De nombreux médicaments sont contre-indiqués dans la myasthénie et plus le nombre de médicaments prescrits augmente, plus le risque d'interactions est présent. Ce risque est donc d'autant plus grand que le patient consulte un grand nombre de médecins. Nous rajoutons donc la question « Autres médecins consultés » pour évaluer ce risque.
 - Ex : Concernant les connaissances sur la pathologie, le patient ne développe pas forcément dans la première partie du questionnaire d'information (« Quel type de myasthénie avez-vous, quels anticorps, quels muscles atteints, ... ? ») où il se contente de répondre aux questions de façon succincte. Donc ajout d'une question plus large : « Que pouvez-vous me dire sur votre pathologie ? mécanisme, origine, évolution, ... » ou « Si vous deviez expliquer votre pathologie à quelqu'un, que lui diriez vous ? »
 - Ex : Après avoir discuté avec les patients à la fin des questionnaires, le partage d'information est un sujet qui revient régulièrement chez eux, à cause du manque d'information. Nous rajoutons donc une question pour

laisser le patient s'exprimer à ce sujet : « Auriez-vous des recommandations à faire aux autres patients, avis/conseils/... ? »

- Ex : Autre sujet qui revient chez eux : leurs inquiétudes. Ajout d'une autre question ouverte : « Quelles sont vos principales préoccupations concernant cette pathologie ? »

Voici quelques extraits des interviews des patients tests, qui ont notamment inspiré de nouvelles questions ouvertes

Patient test 1 :

« Pour les problèmes de sommeil, mon médecin traitant m'a conseillé du Toplexil® sirop, que je prend quand je n'ai pas bien dormi depuis quelques jours (5 à 10 ml le soir). Ca marche très bien, ce n'est pas du tout contre-indiqué pour la myasthénie. Ils en parlent d'ailleurs beaucoup sur le forum de cette astuce. »

« Il y a 15 jours, j'ai eu de fortes difficultés à respirer : j'ouvrais la bouche, rien ne se passait, mon diaphragme était comme bloqué. J'ai paniqué, appelé le SAMU et été hospitalisée à Axxx. Je me suis d'ailleurs fâchée là-bas avec le médecin qui disait connaître la myasthénie alors qu'il ne cessait de me poser des questions sur ma dysphonie, et essayait de trouver des explications. » « Je ne comprends pas pourquoi il n'y a pas de conduite à tenir concernant les urgences dans cette pathologie. Je vais donc maintenant garder toujours sur moi la fiche d'urgences d'Orphanet. »

Concernant les informations nécessaires dès le diagnostic : *« Il faut que les professionnels soient avant tout honnêtes en expliquant ce qu'il peut se passer, que des aggravations sont possibles et nous expliquer la conduite à tenir. Le problème, c'est qu'on infantilise les patients, on nous donne le moins d'infos possibles... sauf que les pathologies rares sont des cas particuliers, les médecins sont peu formés là-dessus donc le patient devrait lui-même être bien au courant. Personne ne m'avait parlé des associations de patients, de l'AFM, d'Orphanet, mais surtout du forum Myasthenie.com qui est très bien fait et permet de répondre à de nombreuses interrogations. »*

Remarques en fin d'interview : « Lors d'une poussée myasthénique, les gens ne savent pas qu'il est possible de demander auprès de la Sécu des aides à domicile... Pendant longtemps, c'est mon mari qui a dû s'occuper de tout le ménage à la maison, etc car je ne savais pas que ça existait !! » « Les gens atteints de myasthénie peuvent démarcher auprès de la MDPH, par rapport au handicap associé. » « Le lien avec l'AFM nous permet l'accès plus facile à toutes ces formalités. » « Je recommande vivement le forum Myasthénie.com, c'est là où j'ai tout appris ; il y a toujours quelqu'un pour répondre à mes interrogations. C'est un forum dédié uniquement aux malades et à nos familles, pas aux médecins. Ca apporte beaucoup de soutien mais surtout beaucoup de documentation. »

Patient test 2 :

« Mon neurologue ne connaissait pas bien la myasthénie au début. Je marquais donc tous mes symptômes dans un carnet et quand j'allais le voir, il m'expliquait le pourquoi du comment, je ne lui cachais rien et il s'intéressait beaucoup à moi mais aussi et surtout à l'impact par rapport à ma qualité de vie, à ma famille... car ce n'est pas évident pour eux non plus !! »

« Les aggravations se font parfois très vite. [...] Je vais aux urgences mais le problème, c'est que souvent ils prennent la saturation en oxygène dans le sang au bout du doigt, qui est bonne alors que le patient en a besoin : viennent alors des négociations avec les médecins pour les convaincre, car souvent ils ne savent pas de quoi il retourne... »

« Une des grandes questions que je me suis posée, c'est : Est-ce que ça va toucher mes enfants ? Car on pense d'abord à eux avant de penser à soi... Le médecin m'a expliqué que non, ils ne craignaient rien, mais le doute persiste... » « C'est très important de parler de tout ça en famille [...] ; c'est souvent difficile pour eux au début de comprendre, car ils peuvent penser qu'on exagère, qu'on n'est pas aussi fatigué que ce qu'on dit !! Il faut leur expliquer pourquoi on ne peut pas toujours parler, boire, etc. En parlant à l'entourage, ça va nous aider, mais aussi les aider eux à comprendre cette maladie. »

Suite à l'interview : « Il faut parler des troubles de l'érection, auxquels j'ai été confronté. C'est sûrement lié au traitement, au Mestinon® ou peut être mes médicaments pour le cœur... C'est pas facile d'en parler, le Viagra® est contre-indiqué pour moi mais il faut trouver un traitement compatible avec la myasthénie. »

Patient test 3 :

« A l'hôpital, au cours d'une dégradation, j'avais eu affaire à un interne en anesthésie qui n'avait pas l'air de savoir de quoi il retournait réellement quand je lui expliquais que j'angoissais beaucoup pour l'anesthésie, par rapport à ma maladie. Je ne me sens d'ailleurs toujours souvent pas bien comprise... Là-bas, ils ne voulaient pas comprendre que c'était une contre-indication et non une allergie !! »

« Ce que j'appréhende beaucoup maintenant, c'est les baisses de posologie des médicaments ; en général, je baisse d'ailleurs encore moins vite que ce que suggère le médecin. Alors qu'au contraire, avant, ce que j'appréhendais c'était de prendre le traitement en lui-même, que je considérais comme un poison !! Comme quoi tout évolue ! »
« Une question que je me pose : si je souffre affreusement un jour, est-ce que l'utilisation de la morphine peut poser problème ?? Personne ne sait vraiment me le dire... »

« Depuis que j'ai fait mon arrêt respiratoire, j'angoisse énormément dès le moindre symptôme... je préférerais presque ne pas savoir les risques pour moins stresser à chaque fois... Mais comme je l'ai déjà vécu... Je pense aussi que j'ai eu tort de ne pas en parler tout de suite autour de moi car les gens ne comprennent pas bien pourquoi on ne peut pas faire telle ou telle chose... Mais c'est aussi difficile de devoir se justifier à chaque fois car on a l'impression de se plaindre tout le temps ! »

Les versions finales des deux questionnaires sont disponibles en annexe (Annexes 10 et 11).

Résultats

Suite aux entretiens avec les patients, l'intégralité de l'interview a été retranscrite pour permettre une analyse détaillée et correcte des résultats. Cependant, pour des raisons de volume, ces dossiers n'ont pas pu être intégrés à la thèse mais sont conservés par l'étudiant.

Lors de l'exploitation de résultats par la suite, nous pourrons avoir recours soit au score d'évaluation utilisé, soit au nombre de patients concernés.

1. Caractéristiques de la population

1.1. Recrutement de l'échantillon

Neuf patients ont pu être recrutés dans l'échantillon grâce à leur médecin référent pour la myasthénie, six via l'association de patients basée sur Echirolles (AFM) et un patient par l'intermédiaire d'un membre de sa famille, lui-même atteint de myasthénie et rencontré préalablement.

Au total, seize patients auront été inclus dans cette étude. Chaque patient n'a été rencontré qu'une seule fois pour remplir les questionnaires.

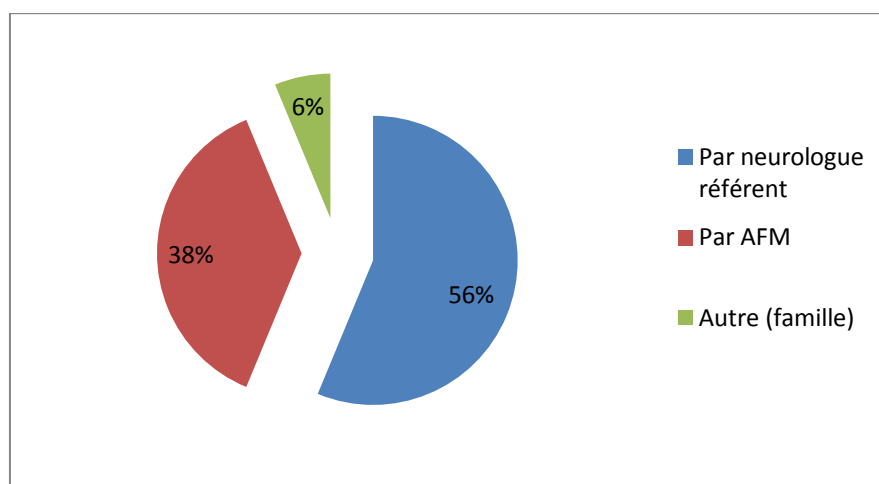


Figure 2: Mode de recrutement des patients inclus

1.2. Déroulement du rendez-vous

Quatorze patients ont été rencontrés directement à leur domicile, un seul sur son lieu de travail et un dernier patient à son domicile mais par webcams interposées, vue la distance séparant les deux interlocuteurs.

Les rendez-vous ont duré en moyenne 30 minutes, pouvant aller d'une quinzaine de minutes à plus d'une heure selon ce que le patient avait à dire, son vécu, *etc.*

1.3. Profil des patients

1.3.1. Age

Les caractéristiques démographiques des 16 patients ayant été inclus dans cette enquête sont les suivantes :

- ✓ Age moyen : 58 ans, écart type = 17.9
- ✓ Médiane : 60 ans
- ✓ Extrêmes : 25-81 ans

	Nombre de patients	%
0-9 ans	0	0
10-19 ans	0	0
20-29 ans	2	12.5
30-39 ans	1	6.25
40-49 ans	1	6.25
50-59 ans	4	25
60-69 ans	3	18.75
70-79 ans	3	18.75
80-89 ans	2	12.5
>90 ans	0	0
Total	16	100

Tableau VI: Répartition des âges au sein de l'échantillon au moment de l'enquête

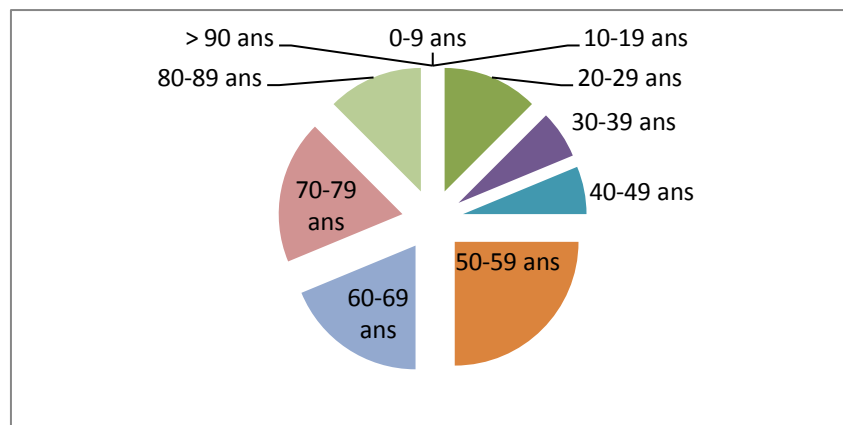


Figure 3: Répartition des âges au sein de l'échantillon au moment de l'enquête

1.3.2. Sexe

Dans l'étude, ont été inclus autant d'hommes que de femmes (8 hommes pour 8 femmes).

1.3.3. Catégorie socioprofessionnelle et loisirs

On peut noter que la majorité des patients ayant participé à l'enquête sont retraités ou en invalidité à cause de la myasthénie (dans la majorité des cas). Parmi les 16 patients, 5 exerçaient dans le domaine de la santé (médecin, infirmière, agent de service hospitalier, aide médico-psychologique et secrétaire médicale).

	Nombre
Etudiant	1
Actif	3
Sans emploi	4
Retraité/invalidité	8

Tableau VII: Activités des patients lors de l'enquête

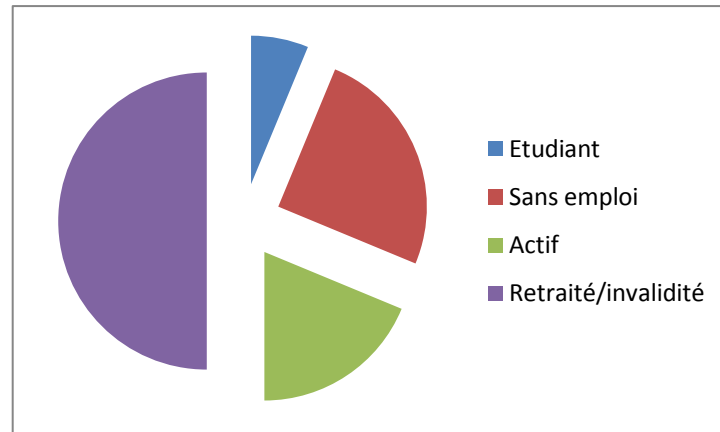


Figure 4: Activités des patients inclus au moment de l'enquête

Si on considère la population âgée de 15 à 64 ans susceptible de posséder un emploi (soit 10 des 16 patients), on retient que 30% ont actuellement un emploi (3 patients sur 10) et 10% (1 patient) est actuellement au chômage, à la recherche d'un emploi. Dans l'échantillon, on estime donc qu'il y a 40% d'actifs. Parmi les sujets inactifs, on dénombre 20% de retraités (2 patients), 30% d'invalidité (3 patients) et 10% d'étudiants (1 patient).

Parmi les 16 patients, la majorité ont, malgré leur pathologie plus ou moins invalidante, pu conserver des activités de loisirs. Un seul des patients déclare ne plus avoir d'activités extérieures.

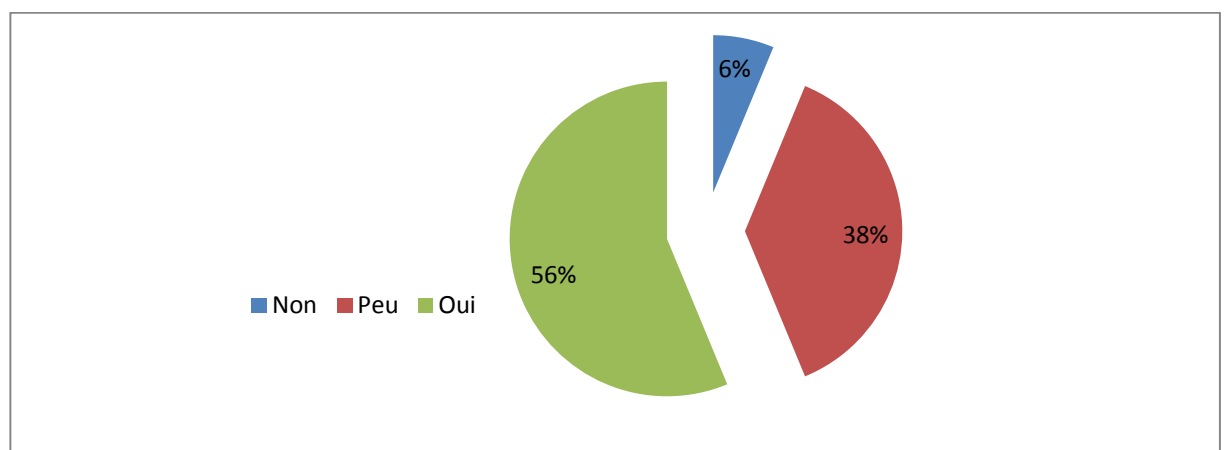


Figure 5: Les patients inclus ont-ils des activités de loisir?

1.3.4. Contexte médical des patients inclus dans l'étude

1.3.4.1. Age au moment du diagnostic de myasthénie

Dans notre échantillon, on remarque que les femmes ont, pour la plupart, été diagnostiquées jeunes (avant 40 ans) alors que les hommes ont présenté une myasthénie plus tardive.

	Nombre de Femmes	Nombre d'Hommes
0-20 ans	0	0
21-40 ans	7	0
41-60 ans	1	4
> 60 ans	0	4

Tableau VIII: Répartition des âges des patients au moment du diagnostic de myasthénie

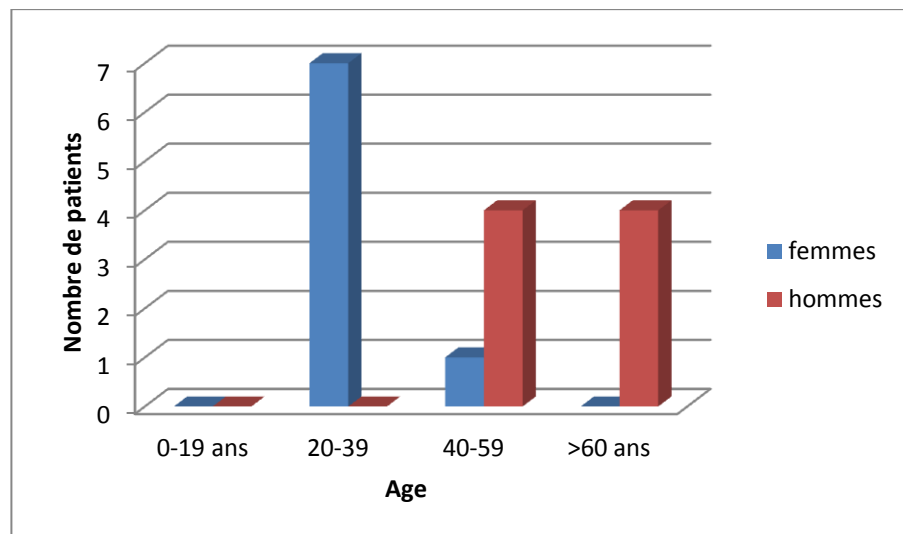


Figure 6: Répartition des âges des patients au moment du diagnostic de myasthénie

1.3.4.2. Ancienneté de la maladie

Les patients recrutés étaient atteints de myasthénie depuis une moyenne de 11 ans et demi (12,5 ans pour les femmes, 10,5 ans pour les hommes), avec des extrêmes allant de 1 à 32 ans.

1.3.4.3. Pathologie thymique associée

Sur les 16 patients, 2 n'ont pas su déterminer l'état de leur thymus. Nous ferons donc le calcul sur les 14 patients dont le statut est connu.

Sur ces 14 patients, 9 patients présentent ou ont présenté une pathologie thymique. Dans notre échantillon, 50 % de la population considérée présentait un thymome (7 patients), une hyperplasie pour 14,3 autres pour cents (2 patients).

Sur ces 9 patients, 89% (8 sur 9) ont subi une thymectomie, une hyperplasie n'ayant pas été opérée. Une patiente déclare avoir subi une thymectomie sans pathologie thymique préalable (7% des thymectomies sans pathologie thymique).

Quatre patients sur les 14 n'ont pas d'atteinte thymique (soit 28,6%).

1.3.4.4. Myasthénie et muscles atteints

87,5% des patients de l'échantillon présentent une myasthénie généralisée (14 patients) ; les symptômes sont purement oculaires pour un autre patient (soit 6,25%) et localisés aux muscles de la face uniquement pour un dernier patient (6,25%).

1.3.4.5. Myasthénie et épisodes de crise

10 patients (patients 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 15) sur les seize interrogés ont vécu, au décours de l'évolution de leur pathologie, au moins une crise ayant nécessité une hospitalisation soit 62,5% de la population étudiée. Cependant, toutes n'ont pas nécessité systématiquement un recours à un support ventilatoire et/ou une intubation en réanimation. Selon les dires des patients, au moins 4 d'entre eux sont allés en réanimation pour insuffisance respiratoire et/ou troubles majeurs de la déglutition (patients 1, 5, 14 et 15). Pour les autres patients, l'issue exacte n'a pas été développée ou l'aggravation a été résolue dans le service de soins.

1.3.4.6. Dernière cause d'hospitalisation des patients

Concernant l'échantillon et la dernière cause d'hospitalisation, la moitié est liée à la pathologie auto-immune. Quatre patients ont vécu une crise myasthénique ayant nécessité une hospitalisation, pour 2 patients il s'agissait d'une thymectomie et pour les deux derniers, initiation d'une corticothérapie et diagnostic en milieu hospitalier.

1.3.4.7. Suivi médical de la myasthénie

100% des patients de l'enquête sont au moins suivis par un neurologue, 81,25% d'entre eux par un neurologue hospitalier (13 patients sur 16).

Seuls 3 patients (18,75%) se font suivre, en plus, par un généraliste pour la myasthénie auto-immune.

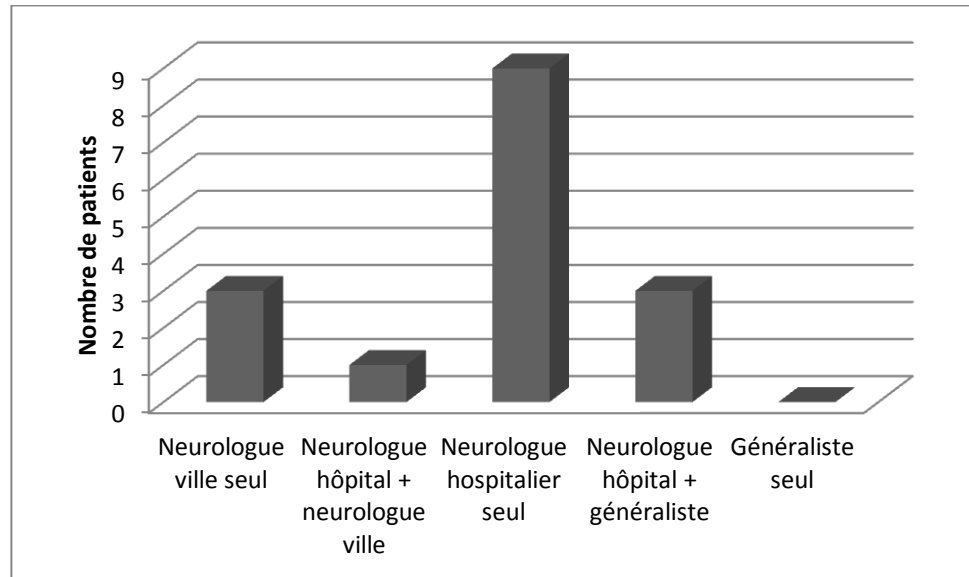


Figure 7: Suivi médical de la myasthénie

1.3.5. Contexte thérapeutique de la myasthénie

Au sein de l'échantillon, 6,25% n'ont pas de traitement à l'heure de l'enquête (1 patient), 25% ont un traitement symptomatique seul (4 patients) et 6,25% sont traités par traitement immunosuppresseur uniquement (1 patient). Les 62,5% restants sont traités par une association traitement symptomatique et traitement de fond par immunosuppresseurs, stéroïdien ou non (10 patients).

De plus, 62,5% des patients ont subi une thymectomie (10 sur les 16).

Remarque : Dans cette partie, pour le statut thymique, on prend en compte les 16 patients et non les 14, car si le statut du thymus est inconnu, le patient sait si oui ou non il a subi une thymectomie !

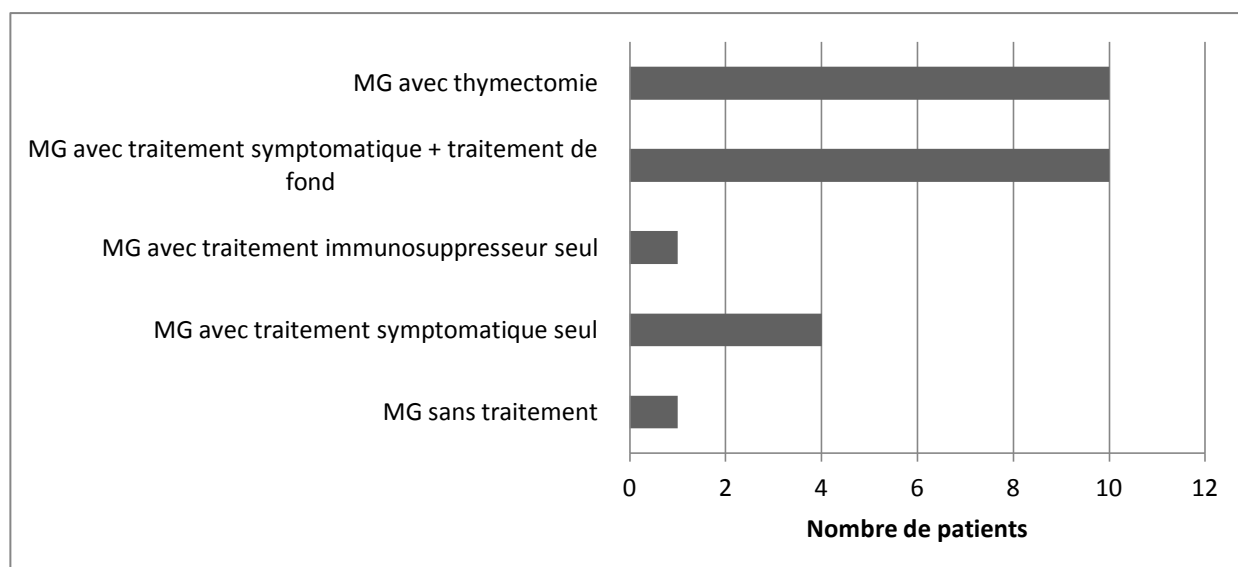


Figure 8: Prise en charge thérapeutique des patients recrutés à l'heure de l'enquête

1.3.6. Contextes médical et thérapeutique des pathologies associées

1.3.6.1. Pathologies associées

Un seul patient (6,25%) ne présente aucune pathologie autre que la myasthénie (patient 4).

Trois patients présentaient des pathologies ne nécessitant pas ou plus de traitement à l'heure de l'enquête (patients 5, 12 et 16 soit 18,75% de l'échantillon) (syndrome du défilé thoraco-brachial, « hémoglobine basse », tuberculose ancienne, infections urinaires à répétition, insuffisance veineuse, zona ophtalmique récent, vertiges positionnels).

Enfin, 12 patients sont traités (ou peuvent être traités à court terme) pour différentes pathologies de longue durée. Parmi ces maladies chroniques, on retrouve leucémie, hypertension artérielle, herpès labial traité *per os*, glaucome, insuffisance cardiaque, hypercholestérolémie, diabète, dépression, troubles de la prostate, épilepsie, broncho-pneumopathie chronique obstructive, asthme, goutte, *etc.*

L'un des patients (soit 6,25% de l'échantillon) présente une pathologie pouvant avoir une origine auto-immune, à l'instar de la myasthénie ; il s'agit du vitiligo.

1.3.6.2. Patients et consultations médicales

Les patients consultaient en moyenne 3,25 médecins en dehors de la pathologie auto-immune étudiée ici. Parmi ces médecins, on pouvait retrouver notamment des homéopathes, des kinésithérapeutes et médecins du handicap, mais encore des ophtalmologues, gynécologues, pneumologues, les médecins traitants bien sûr, des urologues, hématologues, hépato-gastro-entérologues, cancérologues, ou encore psychiatres.

1.3.6.3. Myasthénie, pathologies et médicaments associés

Dans notre échantillon de 16 patients, le nombre moyen de médicaments prescrits est de 6,4 dont 2,06 indiqués dans la myasthénie. Ceci signifie donc que les patients prennent en moyenne 4 médicaments sur ordonnance, pour une pathologie autre que la myasthénie.

2. Myasthénie, iatrogénèse et bon usage du médicament

Lors de l'enquête destinée au patient, la première partie correspondait à un bilan médicamenteux optimisé, permettant de faire le point sur l'ensemble des médicaments pris par le patient, dans le cadre de sa pathologie mais surtout en dehors.

2.1. Effets indésirables

Le pharmacien d'officine a un rôle central à jouer ici ! C'est en effet souvent le premier interlocuteur du patient, et c'est notamment à l'occasion des renouvellements d'ordonnance que le pharmacien peut être amené à détecter ces effets indésirables.

2.1.1. Médicaments et aggravation de myasthénie

Au sein de l'échantillon, 3 patients ont vécu un épisode d'aggravation des symptômes myasthéniques suite à une prise de médicaments soit 18,75% de l'échantillon (patients 2, 5, 7). Pour ces patients, 5 médicaments ont été mis en cause : la néomycine Intra-musculaire, la Noroxine® per os, le Ketek® (qui a provoqué une perte de vision, potentiellement liée à une décompensation myasthénique), un anti-dépresseur (« l'ancien

neurologue m'avait mis sous anti-dépresseurs car je n'étais pas bien. Ca a été une horreur, je ne voyais plus rien ») et un médicament inconnu (« un médicament à base de kétoprofène il me semble »)

2.1.2. Anesthésies et myasthénie

Les 16 patients ont subi au moins une anesthésie locale et/ou générale au cours de l'évolution de la myasthénie, excepté un patient dont l'anesthésie concerne la période avant déclaration de la myasthénie (patient 9).

Sur ces patients, quatre d'entre eux (26,7% si on considère les 15 patients) ont présenté des effets indésirables. Ces derniers correspondaient soit à des complications respiratoires avec réanimation et intubation, soit à des difficultés de récupération avec fatigue intense, malaises, *etc.*

L'un des patients ne se rappelle plus des suites de son anesthésie (patient 12).

2.1.3. Antibiotiques récents et myasthénie

Comme on a pu l'observer juste avant dans la partie 2.1.1, les médicaments ayant provoqué des décompensations de myasthénie sont essentiellement des antibiotiques. Essayons de dresser la liste des derniers antibiotiques prescrits aux patients de notre échantillon pour évaluer leur tolérance.

Lors de la question concernant les derniers antibiotiques prescrits, voici ceux qui sont ressortis : amoxicilline associée à l'acide clavulanique ou non (Clamoxyl®, Augmentin®), la ceftriaxone (Rocéphine®), la céfixime (Oroken®), sulfaméthoxazole-triméthoprim (Bactrim®), la clarithromycine (Zeclar® et Monozeclar®), la roxithromycine (Rulid®), la josamycine (Josacine®), la télithromycine (Ketek®), la norfloxacin (Noroxine®), l'ofloxacin (Oflocet®), la lévofloxacin (Tavanic®), la néomycine collyre et la fosfomycine (Monuril®). D'autres n'ont pas été identifiés. L'un des patients nous rappelle aussi avoir pris il y a plusieurs années un antibiotique en intra-musculaire qui n'est plus commercialisé actuellement : la néomycine intra-musculaire.

Parmi eux, cinq patients ont reçu des antibiotiques connus pour aggraver la myasthénie, contre-indiqués ou déconseillés. Les antibiotiques concernés sont essentiellement des macrolides ou apparentés (la clarithromycine, la roxithromycine, la josamycine, la télithromycine) et des fluoroquinolones (la norfloxacin, l'ofloxacin et la lévofloxacin) mais encore la néomycine.

Une aggravation des symptômes myasthéniques a été observée chez 2 patients (soit 12,5% de l'échantillon) pour 3 antibiotiques différents parmi ceux ayant pu être identifiés : Ketek®, Noroxine® et néomycine en intra-musculaire.

Antibiotiques prescrits récemment et/ou cités par le patient	Nombre de patients concernés	Antibiotiques pouvant aggraver une myasthénie	Aggravation de myasthénie déclarée ?
Amoxicilline +/- acide clavulanique (Augmentin®, Clamoxyl®)	3		
Sulfaméthoxazole-triméthoprim (Bactrim®)	1		
Céfixime (Oroken®)	2		
Clarithromycine (Zeclar®, Monozeclar®)	2	Oui	
Norfloxacin (Noroxine®)	1	Oui	Oui
Néomycine collyre	1	Oui	
Néomycine intra-musculaire	1	Oui	Oui
Roxithromycine (Rulid®)	1	Oui	
Josamycine (Josacine®)	1	Oui	
Télithromycine (Ketek®)	1	Oui	Oui
Fosfomycine (Monuril®)	1		
Ofloxacin (Oflocet®)	1	Oui	
Ceftriaxone (Rocéphine®)	1		
Lévofloxacin (Tavanic®)	1	Oui	
TOTAL	18 antibiotiques répertoriés pour les 16 patients	Dans 10 cas sur 18 : aggravation possible de myasthénie (pour 5 patients)	3 cas d'aggravation des symptômes myasthéniques déclarés pour 2 patients

Tableau IX: Antibiotiques ayant été prescrits aux patients et aggravation de la pathologie

Finalement, sur 18 antibiotiques administrés plus ou moins récemment aux patients de l'échantillon, on déclare 16,7% d'aggravation de myasthénie alors que l'antibiotique était contre-indiqué ou déconseillé (donc à risque) dans 55,5% des cas.

Remarque : parmi ces prescriptions, deux patients déclarent ne pas avoir pris l'antibiotique prescrit, pour deux raisons différentes :

- Pour le patient 14 : il n'a pas pris l'Oflocet® prescrit après avoir consulté la liste des médicaments contre-indiqués dans la myasthénie, sans avis de son médecin.
- Pour la patiente 5 : elle avait fait auparavant une crise myasthénique suite à la prise de néomycine en intramusculaire. Elle déclare donc ne pas avoir pris le collyre prescrit quelques années plus tard, quand elle a vu qu'il contenait de la néomycine

2.2. Prescriptions et interactions médicamenteuses (toutes pathologies confondues)

Type d'interaction	Interactions	Nombre de patients concernés	Effets indésirables rapportés ?	Remarque(s)
Contre-indication	Allopurinol/azathioprine (stoppée)	1 (patient 10)	Oui (anémie massive)	
	Potassium/amiloride (épargneur de K ⁺)	1 (patient 10)	/	Suivi kaliémie, contre-indiqué sauf si hypoK
Déconseillée	Potassium/SARTAN (valsartan)	1 (patient 7)	/	Suivi kaliémie
	α-bloquant à visée urologique (tamsulosine)/ α-bloquant anti-hypertenseur (prazosine)	1 (patient 10)	/	Suivi tension artérielle
	SARTAN (irbésartan) /diurétique épargneur de K ⁺ (amiloride)	1 (patient 10)	/	Suivi kaliémie
	SARTAN (irbésartan) / K ⁺ (DiffuK)	1 (patient 10)	/	Suivi kaliémie
Précaution d'emploi ou à prendre en compte	Fluconazole inhibiteur CYP3A4 (Triflucan®) /ciclosporine	1 (patient 2)	/	Suivi taux ciclosporine
	Ciclosporine/valaciclovir	1 (patient 2)	/	Majoration toxicité rénale des 2 molécules
	Ciclosporine/Bactrim® (sulfaméthoxazole-triméthoprimine)	1 (patient 2)	/	Risque accru hyperkaliémie, ↑ créatininémie et risque ↓ ciclosporinémie donc suivis
	Mytelase®/ Atropinique (Atarax®)	1 (patient 6)	/	Antagonisme d'effet et risque crise cholinergique si arrêt brutal de l'atropinique
	Hydrochlorothiazide/corticoïde (Solupred®)	1 (patient 7)		Suivi kaliémie (majoration risque hypoK)
	Hydrochlorothiazide/calcium	1 (patient 7)		Risque ↓ élimination du Ca ²⁺ (suivi)
	Kardégic® (acide acétylsalicylique)/ Corticoïdes (Cortancyl®)	1 (patient 8)		Risque hémorragique à surveiller
	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (Sertraline)/ Kardégic®	1 (patient 8)		Risque hémorragique à surveiller
	Furosémide/Metformine	1 (patient		Risque acidose

	(Glucophage®)	10)		lactique accru
	Furosémide (diurétique hypokaliémiant) / amiloride (épargneur de potassium)	1 (patient 10)		Suivi tension artérielle, natrémie et kaliémie
	Furosémide/hydrochlorothiazide	1 (patient 10)		Suivi kaliémie et natrémie
	Furosémide/Coaprovel® (SARTAN + hydrochlorothiazide)	1 (patient 10)		Risque hyponatrémie
	Vérapamil Isoptine® (inhibiteur enzymatique CYP 3A4) /tamsulosine (Mecir®)	1 (patient 10)		Risque ↑ de toxicité tamsulosine
	Mestinon®/vérapamil (Isoptine®)	1 (patient 10)		Majoration de l'effet bradycardisant
	Furosémide/Coaprovel®/Modamide®	1 (patient 10)		Majoration effet antihypertenseur
	Hydrochlorothiazide (dans Coaprovel®) /calcium	1 (patient 10)		Risque hypercalcémie
	Diosmectite Smecta® (topique gastro-intestinal) /Médicaments <i>per os</i> (notamment Mestinon® et Cellcept®)	1 (patient 12)		Prise à distance
	Inhibiteur de la pompe à protons (pantoprazole, ésoméprazole)/ Cellcept®	2 (patients 12 et 15)		Baisse de biodisponibilité du Cellcept® possible
	Périndopril/furosémide/ α-bloquant	1 (patient 13)		Majoration effet antihypertenseur
	Périndopril/furosémide/Kardégic®	1 (patient 13)		Risque d'insuffisance rénale aiguë
	Wystamm® (rupatadine, anti-histaminique) / Atarax® (hydroxyzine, anti-histaminique)	1 (patient 15)		Addition effet sédatif
Publiée mais non répertoriées par le GTIAM	Azathioprine/furosémide	1 (patient 10)		Inhibition théorique de la TPMT par le furosémide, <i>in vitro</i>
<i>Légende : hypoK : hypokaliémie ; SARTAN : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; TPMT : thiopurine méthyltransférase</i>				

Tableau X: Interactions médicamenteuses présentes sur les ordonnances en cours au moment de l'enquête et impact sur la myasthénie (24,31,68,69,70)

En rouge, on retrouve les interactions susceptibles d'aggraver les symptômes myasthéniques.

Au final, sur les 28 interactions décelées sur les ordonnances en cours des patients interrogés (on élimine donc l'interaction contre-indiquée azathioprine/allopurinol qui a été stoppée quelques mois auparavant), 4 peuvent potentiellement aggraver la myasthénie de façon indirecte (baisse de l'efficacité des médicaments) soit 14,3% des interactions médicamenteuses identifiées.

Remarque : Concernant les EI identifiés face aux interactions, les patients ne sont pas toujours à même de les déceler (troubles du ionogramme, troubles hépatiques ou rénaux, etc...). Cette partie va alors concerner essentiellement les effets cliniques ressentis.

2.3. Contre-indications physiopathologiques liées à la myasthénie

2.3.1. Prescriptions et contre-indications physiopathologiques

Six patients sur les 16, soit 37,5% de l'échantillon, présentent sur leurs ordonnances actuelles un ou des médicament(s) contre-indiqué(s) ou fortement déconseillé(s) avec leur pathologie neuromusculaire car susceptible(s) de l'aggraver. On y retrouve l'hydroxyzine (antihistaminique anticholinergique), des statines, le vérapamil, le zolpidem (apparenté aux benzodiazépines), les bêtabloquants et la venlafaxine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline). Concernant ces médicaments, aucun patient ne relate d'aggravation des symptômes myasthéniques.

Si l'on tient compte des contre-indications physiopathologiques anciennes (n'étant plus d'actualité au moment de l'enquête), elles sont essentiellement retrouvées avec les antibiotiques comme nous l'avons vu dans la partie 2.1.1 mais aussi les agents anesthésiques. S'il est difficile de connaître l'agent anesthésique utilisé via l'interrogatoire du patient, on peut cependant identifier la majorité des derniers antibiotiques prescrits. Dans ce domaine, nous venons de voir dans la partie 2.1.3. qu'un antibiotique fortement déconseillé voire contre-indiqué dans leur pathologie avait été prescrit pour au moins 31,25% de l'échantillon pour un total de 10 antibiotiques à risque. Seuls 8 de ces médicaments ont été pris par le patient.

2.3.2. Automédication et contre-indications physiopathologiques

Parmi les patients prenant des médicaments hors prescription, on ne retrouve aucun médicament contre-indiqué dans la myasthénie. Une des patientes, infirmière, mentionne la prise de Clarityne® hors ordonnance, qui serait *a priori* contre-indiquée dans la myasthénie et que son médecin ne veut donc pas prescrire. Cependant, il ne fait pas partie des antihistaminiques à activité anti-cholinergique.

2.4. Patients myasthéniques, pharmacie et automédication

La myasthénie étant une pathologie très concernée par les interactions médicamenteuses et de nombreux médicaments étant contre-indiqués, notamment des médicaments disponibles sans ordonnance voire en libre accès, nous avons demandé au patient quels médicaments étaient pris sans ordonnance, pour évaluer leur niveau d'automédication. Voici les résultats :

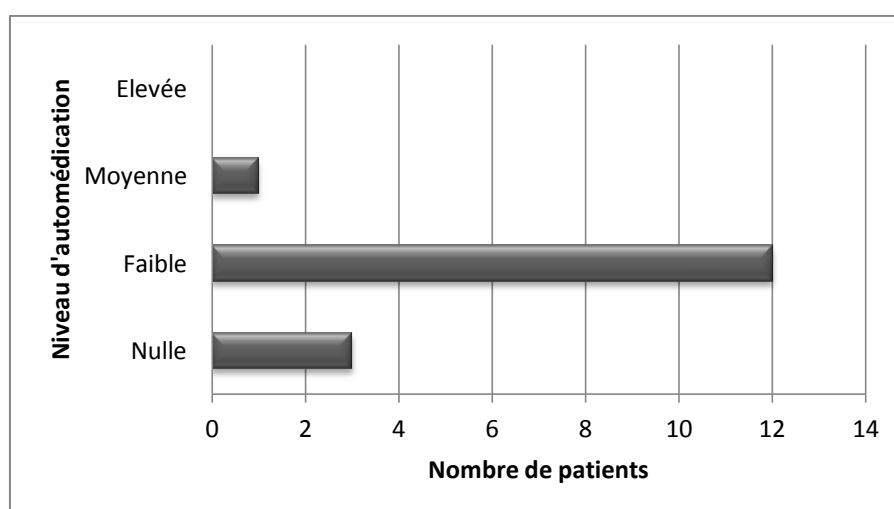


Figure 9: Niveaux d'automédication des patients inclus

Parmi les 12 patients ayant un niveau d'automédication faible, 7 ne prennent en dehors des ordonnances que du paracétamol. Pour les autres, on retrouve essentiellement de l'ibuprofène ou autres anti-inflammatoires, du Spasfon® pour les douleurs intestinales, des pastilles contre les maux de gorge et des sirops pour la toux ou les maux de gorge, ne pouvant pas être nommés par les patients en général.

Parmi les 16 patients, 100% se font délivrer leurs médicaments dans une seule pharmacie (voire deux pharmacies habituelles pour un des patients). Les patients sous Mestinon Retard®, disponible uniquement en ATU, se rendent à la pharmacie hospitalière pour s'y faire délivrer le traitement.

Seuls deux des 16 patients mentionnent le Dossier Pharmaceutique.

3. Le patient, sa pathologie et ses traitements: le point sur ses connaissances

Nous allons ici tenter de faire le point sur les connaissances des patients inclus dans l'étude. Outre les connaissances, nous allons pouvoir étudier aussi les représentations des patients, aussi bien sur la partie Physiopathologie que sur la partie Thérapeutique, mais aussi leurs différents ressentis...

3.1. Les patients atteints de myasthénie et leur pathologie

3.1.1. Notions sur la physiopathologie

La notation se fait entre 0 (si le patient ne connaît pas du tout la physiopathologie) et 1 point (si les bases principales sont retrouvées). Les principales notions recherchées étaient : jonction nerf-muscle (ou JNM), anticorps et ACh.

La note moyenne obtenue par l'échantillon est de 8,5/16 soit des connaissances évaluées autour de **53,1%**.

- 6 patients maîtrisent bien le mécanisme de leur pathologie
- 5 patients ont quelques notions importantes (et ont été noté à 0,5 point)
- Enfin 5 patients ne possèdent aucune connaissance sur ce thème.

9 patients nous parlent plus ou moins brièvement du rôle des anticorps (ou de molécules qui se fixent sur un récepteur) et 8 patients sur 16 citent la JNM (ou la jonction nerf-muscle).

3.1.2. La myasthénie et ses « origines »

Quand l'échantillon a été questionné sur l'origine de leur pathologie, leur réponse a été notée sur 1 point. Les principaux éléments recherchés étaient l'implication possible du thymus, une origine auto-immune et indéterminée actuellement. Le résultat était considéré comme nul si le patient ne savait pas du tout ou se trompait ; 1 point si le patient avait conscience de ces 3 notions.

Le score obtenu par l'échantillon est de 13/16 soit des connaissances évaluées à **81,25%**.

10 patients ont obtenu un score de 1/1. Les 6 autres patients ont obtenu un score de 0,5 point.

Patients citant	La maladie auto-immune	8 patients
	Le thymus comme origine possible	11 patients
	Une origine indéterminée	8 patients

Tableau XI: Patient et origine de la pathologie

Parmi l'échantillon, quand nous avons évoqué l'origine de leur pathologie, certains patients ont cité des facteurs qu'ils envisagent comme facteur déclenchant:

- ✓ Le stress (4 patients)
- ✓ Une cause affective (1 patient)
- ✓ La vaccination contre l'hépatite B (1 patient)
- ✓ La présence d'un terrain auto-immun dans la famille (2 patients)
- ✓ Une cause alimentaire (1 patient)

3.1.3. L'évolution de la pathologie

Ici encore, la réponse du patient était notée sur 1 point. Le score maximal était attribué si la non curabilité, les rémissions possibles mais rares et l'évolution par phases d'aggravation étaient connues du patient.

Le score moyen de l'échantillon est évalué à 14 points sur 16 soit **87,5%**.

14 patients maîtrisent bien le devenir de leur pathologie alors que 2 patients ne savent pas répondre à la question.

12 des 16 patients nous parlent d'une pathologie qui, en général se contrôle mais ne se guérit pas. La variabilité quant à l'évolution (rechutes, crises, *etc*) est citée par 8 patients et l'existence de possibles mais rares rémissions, par deux patients.

3.1.4. Synthèse graphique

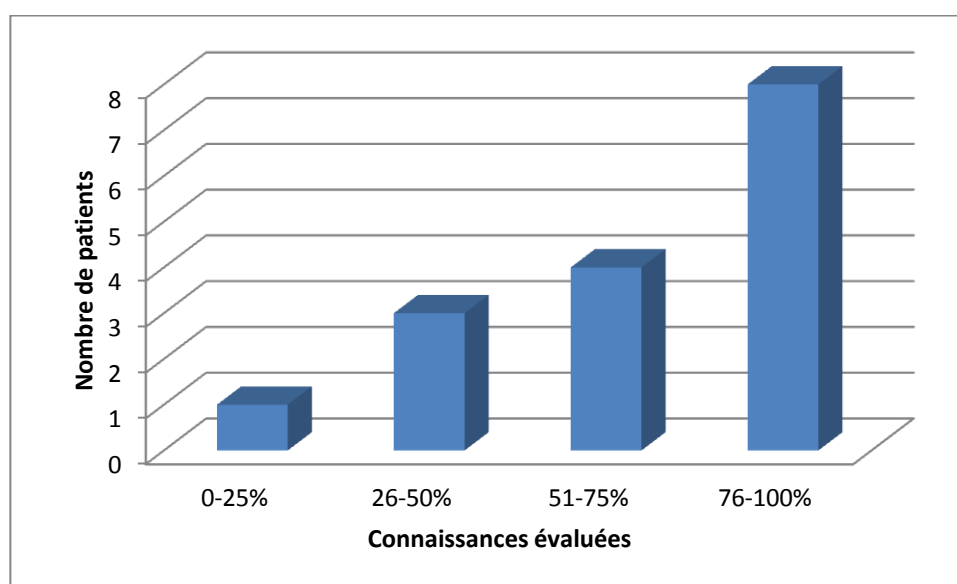


Figure 10: Connaissances moyennes des patients sur leur pathologie

3.2. Concernant ses traitements

Nous allons ici exploiter les résultats pour les patients actuellement sous traitement. Le patient 13 ne sera donc ici concerné par aucune question. Ensuite, le score maximal dépendra des traitements pris par le patient au moment de l'enquête (anticholinestérasique +/- corticoïdes au long cours +/- immunosuppresseur)

3.2.1. Identification des traitements par le patient

Sur les 15 patients actuellement sous traitement pour leur myasthénie auto-immune, 14 savent identifier correctement tous les médicaments indiqués dans cette pathologie (score 1/1). Seul le patient 12 ne les a identifiés que partiellement.

Le score obtenu est donc de 14,5 sur 15 soit **96,7%**.

3.2.2. Connaissances sur le mécanisme d'action des traitements

Ce thème est ici encore noté sur 1 point. Aucune réponse précise et exacte n'était nécessaire pour obtenir le score maximal. Seules des notions générales étaient requises, permettant notamment de distinguer le traitement dit « curatif » du traitement symptomatique.

Sur les 15 patients, 3 connaissaient assez bien le fonctionnement de leurs médicaments indiqués dans la myasthénie (score 1/1) soient 20% de l'échantillon. 20 autres pour cent connaissaient le mécanisme pour certains des médicaments. Enfin 60% n'avaient aucune idée ou se trompaient.

Au final, le score moyen obtenu par l'échantillon vaut **30%** de connaissances concernant le mécanisme des traitements.

3.2.3. Durée prévue des traitements selon les patients

10 des 15 patients actuellement sous traitement ont conscience d'un traitement à prendre sur le long terme (score 1/1), à stopper progressivement au cours de l'évolution pour les immunosuppresseurs, ou à garder à vie pour le traitement symptomatique (sauf pour les rares cas de rémission). Un patient ne le mentionne que partiellement et est donc évalué à 0,5/1. Enfin 4 patients sur 15 soit 26,7% ne savent pas du tout ce qu'il va advenir du traitement dans un futur plus ou moins proche.

Le score moyen est au final de 10,5/15 soit des connaissances évaluées à **70%** sur ce thème.

3.2.4. Traitements et modalités de prise

Dans cet item, nous allons voir si les patients connaissent les principales modalités de prise de leurs traitements. On pourra par exemple s'attacher aux moments de prise (notamment pour les corticoïdes), la répartition des prises au cours de la journée, voire une variation des prises en fonction de la symptomatologie pour les traitements anticholinestérasiques, *etc.* Pour les patients ne développant pas du tout la répartition des

prises au cours de la journée, la réponse était considérée comme nulle. Le score était évalué sur 1 point ici encore.

L'échantillon a obtenu un score de 13 points sur 15 soit **86,7%**.

3.2.5. Traitements de fond et suivis

Nous allons ici nous pencher plus particulièrement sur les suivis biologiques et thérapeutiques requis pour les traitements autres que les anticholinestérasiques. Ces derniers ne nécessitent en effet qu'un suivi clinique, le traitement devant s'adapter à la variation des symptômes chez un patient, et les effets indésirables marquant une posologie maximale à ne pas dépasser. Ceci sera abordé plus tard, partie 3.2.8.

Pour cette partie, nous avons donc évalué les connaissances chez les patients qui ont actuellement un traitement immunosuppresseur ou un corticoïde au long cours. Cela concerne 11 patients sur les 16.

Sur ces 11 patients, seuls 4 (soit **36,4%**) signalent la présence d'un suivi pour ces traitements.

3.2.6. Connaissances et corticothérapie

Concernant l'échantillon étudié :

- ✓ 7 patients ont un traitement corticoïde en cours
- ✓ 7 autres patients ont eu un corticoïde dans le cadre de la myasthénie mais n'en ont plus à l'heure de l'enquête
- ✓ 2 patients n'ont jamais eu de corticothérapie

Afin d'avoir un panel le plus large possible, certains patients n'étant plus sous corticoïdes au moment de l'enquête ont malgré tout répondu à des questions concernant ce traitement et leurs réponses seront donc incorporées au panel avec corticothérapie en cours. Cependant, par souci d'homogénéité, ces réponses n'entreront pas dans les scores.

3.2.6.1. Corticothérapie et modalités de sevrage

Pour noter ce point, on estime que la connaissance d'un danger, ou tout du moins d'une baisse de posologie progressive, est le point principal qui doit être connu du patient. La connaissance du risque réellement encouru (insuffisance surrénalienne aiguë) n'était pas requise pour avoir le score de 1/1.

Sur les 7 patients avec corticothérapie en cours, seuls 4 patients (soit **57,1%**) mentionnent une désescalade thérapeutique progressive en cas d'arrêt de ce médicament. Seul l'un d'entre eux mentionne un danger en cas d'arrêt brutal (14,3% de la population actuellement sous corticoïdes). Deux autres patients ne mentionnent nullement les risques en cas de sevrage brutal (soit 28,6% de l'échantillon).

Sur les patients ne bénéficiant pas, au moment de l'enquête, d'une corticothérapie, trois (3, 11, 14) (soit 42,9% de cette population) en font part. Parmi eux, deux (patients 3 et 14) mentionne le danger en cas de sevrage brutal (soit 28,6% de la population n'étant plus sous corticoïdes).

Une seule patiente a, au cours de l'évolution de sa pathologie, stoppé le corticoïde de sa propre initiative (soit $1/14 = 7\%$ de la population concernée).

Deux patients de l'échantillon total ($2/14 = 14,3\%$) ont vécu une désescalade thérapeutique trop rapide :

- Le patient 14 avec insuffisance surrénalienne
- Le patient 15 sans symptômes au sevrage

Le score obtenu est de 4/7 soit **57,1%** de connaissances.

3.2.6.2. Corticothérapie et règles hygiéno-diététiques

Si les principales règles alimentaires en cas de corticothérapie au long cours étaient citées, le score était de 1/1.

Sur les 7 patients avec traitement en cours, seulement deux (soit **28,6%**) mentionnent les principales règles hygiéno-diététiques liées aux corticoïdes, à savoir un régime hypoglucidique, hypocalorique, et allégé en sel.

Un seul des anciens patients sous corticoïdes le mentionne également (14,3%).

3.2.6.3. Corticothérapie et effets indésirables

Parmi les 7 patients actuellement sous corticoïdes, 6 patients d'entre eux soit 85,7% mentionnent des effets indésirables, plus ou moins importants, sous corticoïdes.

De même, 6 des 7 patients ayant stoppé la corticothérapie en parlent (85,7%).

Voici les principaux effets indésirables cités, directement ou non (on entend par indirectement la présence, par exemple, de calcium dans l'ordonnance en prévention de l'ostéoporose) :

Effet indésirable	Nombre de patients concernés	Soit ... de la population actuellement sous corticothérapie
Douleurs gastriques, ulcères, ...	6	42,9%
Ostéoporose, besoin en calcium, tassements vertébraux	6	42,9%
Rétention d'eau, prise de poids	8	57,1%
Hausse de l'appétit	3	21,4%
Trouble des phanères : hyperpilosité, ...	1	7,1%
Atrophie cutanée	2	14,2%
Troubles psychologiques (anxiété, irritabilité, excitation, dépression, agressivité, ...)	6	42,9%
Hypertension artérielle	1	7,1%
Aggravation des symptômes myasthéniques en début de traitement	2	14,2%

Tableau XII: Effets indésirables de la corticothérapie cités par les patients

Parmi d'autres effets indésirables attribués à la corticothérapie et mentionnés par les patients, on retrouve :

- ✓ Des douleurs articulaires (1 patient)
- ✓ Une sensibilité gingivale importante (1 patient)
- ✓ Des troubles urinaires type incontinence (1 patient)

Pour la notation, on prendra en compte la mention des principaux effets indésirables à prendre en charge : hypertension artérielle, troubles digestifs/ulcères et ostéoporose. Si le patient en a cité 1 des 3, on évalue à ½ point ; si au moins deux de ces effets indésirables sont mentionnés, on attribue 1/1.

Le score est alors évalué à 3,5 points sur 7 soit **50%** de réponses. Un patient sur les 7 ne mentionne aucun effet indésirable pour ce médicament.

On peut par ailleurs remarquer que sur 7 patients actuellement sous corticothérapie au long cours, 4 patients ne présentent pas de calcium et/ou vitamine D sur leur ordonnance.

Le résultat est identique pour la population sevrée des corticoïdes actuellement.

3.2.6.4. Corticothérapie et risque infectieux

Comme avec tout immunosuppresseur, il faut que le patient ait conscience de ce risque. On notait 1 point s'il était mentionné.

Seuls 2 patients sur les 7 patients avec corticothérapie en cours mentionnent un risque infectieux accru et/ou des vaccinations particulières nécessaires soit **28,6%** de l'échantillon.

Aucun des patients anciennement sous corticoïdes n'en fait part.

3.2.7. Connaissances et immunosuppresseurs non stéroïdiens au long cours

Au sein de l'échantillon sélectionné, 8 patients étaient, au moment de l'enquête, sous immunosuppresseurs non stéroïdiens au long cours indiqués dans la myasthénie. Les

deux molécules retrouvées chez ces patients étaient l'Imurel® (azathioprine) et le Cellcept® (MMF). Un autre patient prenait au moment de l'étude du Néoral® mais pour une autre indication (leucémie) donc nous ne tiendrons pas compte de ses résultats, les questions étant ciblées uniquement sur le traitement de la myasthénie.

Deux patients ont eu, au cours de l'évolution de leur pathologie, recours à ces immunosuppresseurs mais le traitement n'avait plus cours au moment de l'étude.

3.2.7.1. Immunosuppresseurs et risque infectieux

De la même façon qu'avec la corticothérapie au long cours, la mention du risque infectieux permettait d'avoir le score 1/1.

Seuls 3 des 8 patients mentionnent un risque infectieux (soit **37,5%**).

3.2.7.2. Immunosuppresseurs et effets indésirables

Parmi les 8 patients concernés au moment de l'enquête, 5 citent des effets indésirables vécus ou connus (soit 62,5% des patients).

Parmi les effets indésirables cités, on retrouve :

Effet indésirable	Nombre de patients le citant	Soit ... des 8 patients sous immunosuppresseur au moment de l'enquête
Risque de cancer accru	3	37,5%
Troubles digestifs	1	12,5%
Toxicité hématologique	2	25%
Troubles dermatologiques (photosensibilité, taches, cancers cutanés)	3	37,5%

Tableau XIII: Effets indésirables des immunosuppresseurs cités par le patient

Pour noter ce thème, on estime qu'il est primordial que le patient ait connaissance du risque tumoral accru (½ point) et des effets indésirables les plus graves nécessitant un suivi (toxicité neurologique et/ou hématologique et/ou hépatique) (½ point). L'échantillon des 8 patients obtient un score moyen de **37,5%** concernant les effets indésirables (3/8 points).

3.2.8. Connaissances et anticholinestérasiques

Sur les 16 patients de l'échantillon, 14 (soit 87,5%) ont actuellement un traitement symptomatique de la myasthénie c'est-à-dire des anticholinestérasiques. Les deux autres patients ont eu, auparavant, recours à ce type de traitement, mais n'a plus cours au moment de l'enquête.

3.2.8.1. Anticholinestérasiques, effets indésirables et surdosage

Douze des 16 patients citent (et donc ont expérimenté) les effets indésirables de ce type de traitement. Cela ne concerne donc que 10 des 14 patients actuellement sous traitement par Mytelase® ou Mestinon® (soit 71,4%)

Voici un tableau permettant de récapituler ce qui est ressorti :

Effet indésirable	Nombre de patients citant	Soit ... de l'échantillon actuellement /ayant été sous anticholinestérasique
Douleurs abdominales	2	14,3%
Diarrhées	7	50%
Crampes	2	14,3%
Vomissements	1	7,1%
Fasciculations	1	7,1%
Sueurs	1	7,1%
Autres : « énervement intérieur »	1	7,1%

Tableau XIV: Effets indésirables des anticholinestérasiques cités par les patients

En ce qui concerne les signes de surdosage, seuls 6 des 14 patients actuellement sous traitement symptomatique en ont connaissance et les citent soit 42,8% de ce panel. Trois autres patients précisent cependant qu'ils ne vont en aucun cas augmenter la posologie de leur propre initiative.

Les connaissances concernant les effets indésirables des anticholinestérasiques et, par conséquent aussi, les effets d'un surdosage ont été évaluées sur 2 points : un point concernant les effets indésirables propres au traitement (hypersécrétions, crampes, ...) et un autre point concernant les hausses de posologies et les signes de surdosage (effet inverse de celui recherché, similaire à une décompensation de myasthénie).

Le score total tient compte des 14 patients concernés au moment de l'étude. Il est évalué à 16/28 soit **57,1%**.

3.2.8.2. Anticholinestérasiques et risques en cas d'arrêt

Si ce risque était mentionné, on notait 1 point.

5 patients sur les 14 avec traitement en cours ont connaissance ou mentionnent un risque en cas d'arrêt de type rebond de la pathologie. Cela correspond à un taux de réponse de **35,7%**.

L'un des 14 patients a déjà stoppé le traitement de son propre chef, et ceci sans conséquence déclare-t-il.

3.2.9. Synthèse graphique

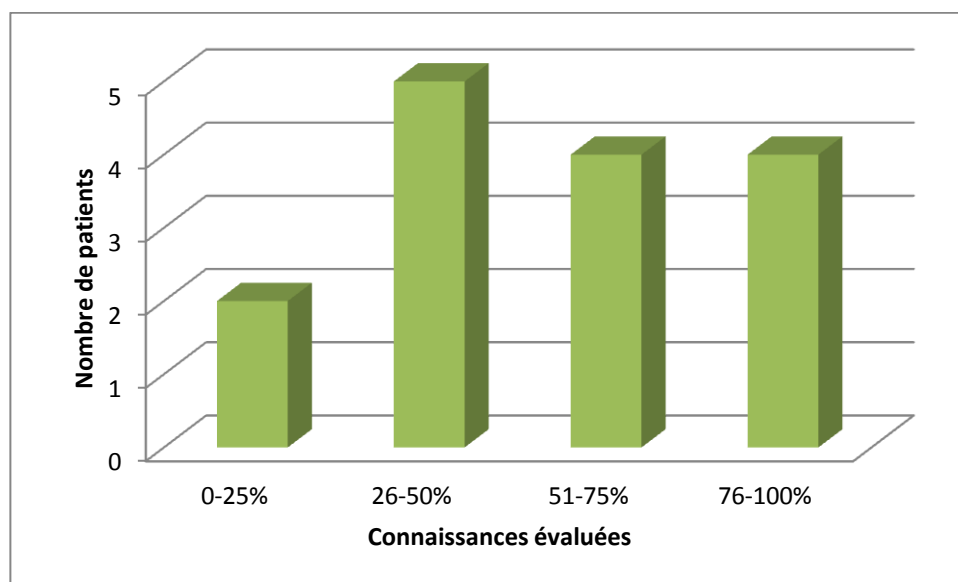


Figure 11: Connaissances moyennes des patients concernant leurs traitements en cours

Ce tableau a été fait à partir des 15 patients concernés (car l'un des patients de l'échantillon n'a plus de traitement en cours pour sa myasthénie auto-immune).

3.3. Concernant ses phases d'aggravation

Cette partie va s'intéresser de plus près à la maîtrise des phases d'exacerbations de myasthénie par les patients. Elle concernera donc l'ensemble de l'échantillon, à savoir que

d'un patient à l'autre, ces aggravations sont plus ou moins fréquentes, certains patients n'en ayant jamais vécu.

3.3.1. Aggravation, manifestation et signes avant-coureurs

Ce thème était noté sur 2 points : 1 point concernant l'aggravation en tant que telle (réapparition de symptômes initiaux, nombres plus ou moins fréquents en fonction des patients, *etc*) et 1 point concernant les signes annonciateurs de ces exacerbations (fatigue anormale, atteinte de certains muscles variables d'un patient à l'autre, ...).

Score /2	Nombre de patients	Pourcentage de l'échantillon
0	3	18,75%
0,5	1	6,25%
1	5	31,25%
1,5	0	0%
2	7	43,75%

Tableau XV: Scores d'évaluation concernant la survenue de phases d'aggravation

Le score moyen obtenu par l'échantillon est de 20/32 soit **62,5%**.

3.3.2. Aggravation et facteurs déclenchants

Quand on questionne l'échantillon sur les causes probables d'aggravation, on retrouve :

Facteurs aggravants cités	Nombre de patients	Pourcentage de l'échantillon
Exercice/Activités physiques	6	37,5%
Fatigue	7	43,75%
Stress	7	43,75%
Grossesse	1	6,25%
Règles	1	6,25%
Fièvre/chaleur	4	25%
Médicaments	3	18,75%
Infections	2	12,5%

Tableau XVI: Facteurs cités par les patients pouvant aggraver les symptômes myasthéniques ou déclencher une crise

Dans notre échantillon, seuls 9 patients sur 16 (56,25%) citent le principal facteur d'aggravation à savoir la fatigue et/ou l'exercice physique.

D'autres facteurs susceptibles d'aggraver la myasthénie sont aussi ponctuellement ressortis, notamment l'âge (pour un patient) et la gastro-entérite qui a pu amener à une moindre absorption des médicaments (pour un autre patient).

Parmi les patients, deux ne savent citer aucun facteur aggravant.

Chacun des facteurs aggravants pouvant potentiellement décompenser la pathologie pour tous les patients, on estime que tous ces facteurs devraient être connus des patients, même si les facteurs mentionnés sont étroitement liés à leur vécu. Si le patient cite l'exercice et/ou la fatigue parmi les facteurs, le score maximal est attribué, qu'il en cite d'autres ou non. S'il cite un (ou des) facteur(s) annexe(s), on lui attribue ½ point.

Le score estimé de l'échantillon est de 11,5/16 soit **71,9%** de connaissances sur les facteurs aggravants.

3.3.3. Myasthénie et facteurs d'amélioration

Voici les deux thèmes qui ressortent le plus quand on questionne les patients sur ce sujet :

Facteurs d'amélioration cités	Nombre de patients	Pourcentage de l'échantillon
Repos	10	62,5%
Médicaments	3	18,75%

Tableau XVII: Facteurs d'amélioration cités par les patients

D'autres facteurs d'amélioration sont cités, de façon ponctuelle :

- ✓ La « marche » *a priori* pour un patient
- ✓ Le bien-être et l'aide psychologique pour un patient
- ✓ Le froid pour un patient

Trois patients ne savent citer aucun facteur d'amélioration (18,75%).

Pour l'évaluation des connaissances, le repos étant le principal facteur reconnu permettant de soulager les symptômes, 1 point (score maximal) était accordé s'il était cité ; si un facteur autre que le repos était cité, ½ point était accordé.

Ainsi, le score obtenu est identique au thème précédent soit **71,9%** de connaissances.

3.3.4. Phases d'aggravation et leur prise en charge, vue par les patients

Pour évaluer les connaissances des patients à ce propos, quatre points ont été notés et, à chaque fois, ½ point était attribué s'il était cité.

- ✓ L'existence des traitements immunosuppresseurs à court terme (immunoglobulines IV ou plasmaphérèses)
- ✓ La prise de contact rapide avec le médecin référent, le médecin traitant, les urgences ou l'hôpital
- ✓ La hausse de posologie du traitement symptomatique (sur avis médical) et/ou la modification possible du traitement de fond en cours par le médecin
- ✓ La conduite à tenir dans l'immédiat, en cas d'absence de menace du pronostic vital : le repos

Sur la totalité de l'échantillon, voyons parmi ces points ceux qui ont été cités :

	Nombre de patients	Pourcentage de l'échantillon
Traitement immunosuppresseur à court terme	6	37,5%
Contact médecin/urgences	13	81,25%
Hausse du traitement symptomatique / modification du traitement de fond	8	50%
Repos	3	18,75%

Tableau XVIII: Conduite à tenir face à une aggravation de symptômes selon les patients interrogés

Seul le patient 3 ne cite aucune conduite à tenir en cas de crise ou d'aggravation.

En cas d'aggravation, deux patients (soit 12,5% de l'échantillon) procèdent essentiellement au repos et à l'augmentation modérée de leur anticholinestérasique.

Rappel : les patients n'ayant jamais vécu, jusqu'au jour de l'interview et au cours de l'évolution de leur pathologie, une crise myasthénique avec insuffisance respiratoire et hospitalisation sont au nombre de 6 (patients 3, 6, 8, 10, 13 et 16).

Le score moyen obtenu par l'échantillon est de 15/32 soit **46,9%** de réponses correctes.

Par ailleurs, lorsque l'on questionne les patients sur le premier réflexe qu'ils ont face à une aggravation de leurs symptômes, voici les réponses :

	Nombre de patients	Pourcentage de l'échantillon
Surveillance/repos	2	12,5%
Hausse de posologie du traitement symptomatique de leur propre initiative	2	12,5%
Contact du médecin ou neurologue	9	56,25%
Appel du 15	2	12,5%
Rien	1	6,25%

Tableau XIX: Quel est le premier réflexe des patients face à une aggravation?

Parmi les patients qui s'auto-prennent en charge en cas d'exacerbation, deux patients contactent le médecin en cas d'absence d'amélioration rapide ; un autre patient quant à lui, va augmenter la posologie du traitement anticholinestérasique. Pour un dernier patient, les aggravations se sont toujours résolues après hausse de posologie du traitement symptomatique et il ne cite alors aucune autre conduite à tenir.

3.3.5. Aggravation simple, crise myasthénique et évolution

Dans cette dernière partie, nous allons voir si les patients de notre échantillon ont connaissance du risque vital encouru en cas d'aggravation des symptômes, notamment en cas d'apparition de troubles de la déglutition et d'une insuffisance respiratoire. La priorité pour le patient est de reconnaître l'urgence de cette situation, pas nécessairement l'évolution exacte.

Ainsi, 9 patients reconnaissent l'urgence et la gravité de la situation soit **56,25%** de notre panel. Les 7 autres ne semblent pas en avoir connaissance ou ne le mentionnent pas.

3.3.6. Synthèse graphique

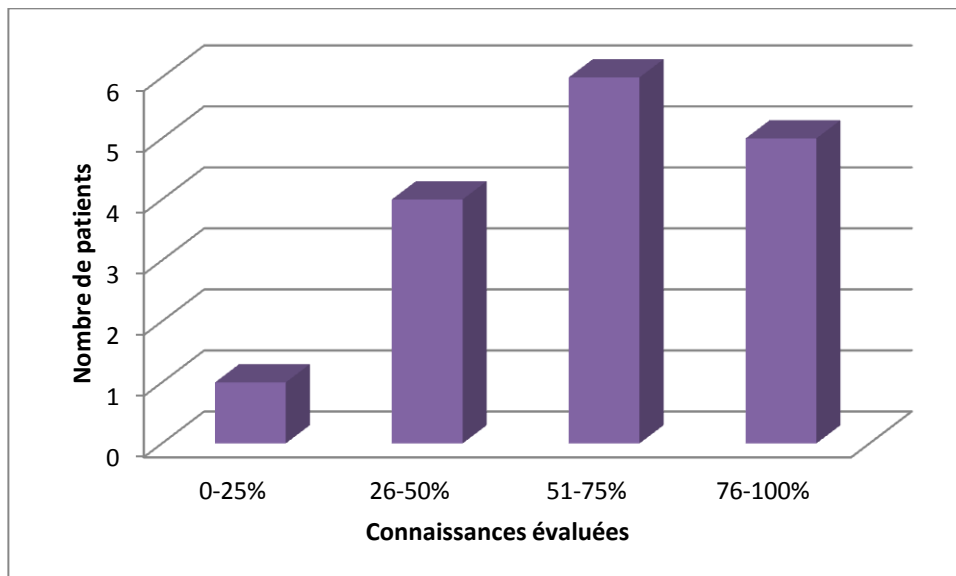


Figure 12: Connaissances moyennes des patients concernant les phases d'aggravation de myasthénie

3.4. Synthèse sur les connaissances des patients inclus dans l'étude

3.4.1. Tableaux et graphiques récapitulatifs

	Connaissances des patients concernant					
	Pathologie	Généralités de traitement	Corticoïdes long cours	IS indiqués dans MG	AntichoE	Phases d'aggravations
Patient	note /3	Note /5 ou /4	Note /4	Note /2	Note /3	Note /7
1	1,5	2,5/5	0	0	2	4,5
2	3	4/4			0,5	6
3	1	3/5	1,5	0	0,5	0,5
4	3	4/5	3	0,5	3	5,5
5	3	4/5	1	2	2	5,5
6	2,5	2,5/4			2	4
7	2	1,5/5	1		2	5
8	2	2/5	1		0	2
9	3	4,5/5	1	1,5	2	6
10	2,5	4/5	0	0,5	3	4
11	2	3/4	1,5		0	4
12	0,5	1/5	0	0	1	3
13	1,5		0,5		1	2,5
14	3	3/4	3	0	3	3,5
15	3	5/5	3	1,5	1	6,5
16	2	2,5/5	2,5	0,5	0	4,5

Tableau XX: Résultats détaillés des connaissances des patients en fonction des différents thèmes

Légende :

	Traitement qui n'a jamais été suivi par le patient donc non concerné
	Traitement qui a été suivi auparavant mais est désormais stoppé. Certains patients ont malgré tout répondu à des questions les concernant. Ces réponses sont prises en compte pour l'exploitation des réponses globales et le vécu du patient en particulier mais ne sert pas dans les statistiques de score.
MG : myasthénie ; IS : immunosuppresseur	

Pour les généralités de traitement, le score était noté sur 5 en général, mais pour les patients n'ayant qu'un traitement anticholinestérasique, celui-ci était évalué sur 4. En effet, il n'y a pas de surveillance biologique ou thérapeutique particulière pour ces traitements ; seuls les effets indésirables permettent de suivre la tolérance du traitement. Ainsi, la question relative à la surveillance n'avait pas lieu d'être pour ces patients (4 patients).

Patient	Pathologie	%	Traitements en cours	%	Phases d'aggravations	%	Total	%
1	1,5/3	50,0	4,5/10	45,0	4,5/7	64,3	10,5/20	52,5
2	3/3	100	4,5/7	64,3	6/7	85,7	13,5/17	79,4
3	1/3	33,3	3,5/8	43,8	0,5/7	7,1	5/18	27,8
4	3/3	100	10,5/14	75,0	5,5/7	78,6	19/24	79,2
5	3/3	100	8/10	80,0	6/7	85,7	17/20	85,0
6	2,5/3	83,3	4,5/7	64,3	4/7	57,1	11/17	64,7
7	2/3	66,7	4,5/12	37,5	5/7	71,4	11,5/22	52,3
8	2/3	66,7	3/12	25,0	2/7	28,6	7/22	31,8
9	3/3	100	9/14	64,3	6/7	85,7	18/24	75,0
10	2,5/3	83,3	7,5/10	75,0	4/7	57,1	14/20	70,0
11	2/3	66,7	3/7	42,9	4/7	57,1	9/17	52,9
12	0,5/3	16,7	2/8	25,0	3/7	42,9	5,5/18	30,6
13	1,5/3	50,0			2,5/7	35,7	4/10	40,0
14	3/3	100	6/7	85,7	3,5/7	50,0	12,5/17	73,5
15	3/3	100	9,5/11	86,4	6,5/7	92,8	19/21	90,4
16	2/3	66,7	5/12	41,7	4,5/7	64,3	11,5/22	52,3

Tableau XXI: Résultats globaux des patients sur les trois grands thèmes et totaux

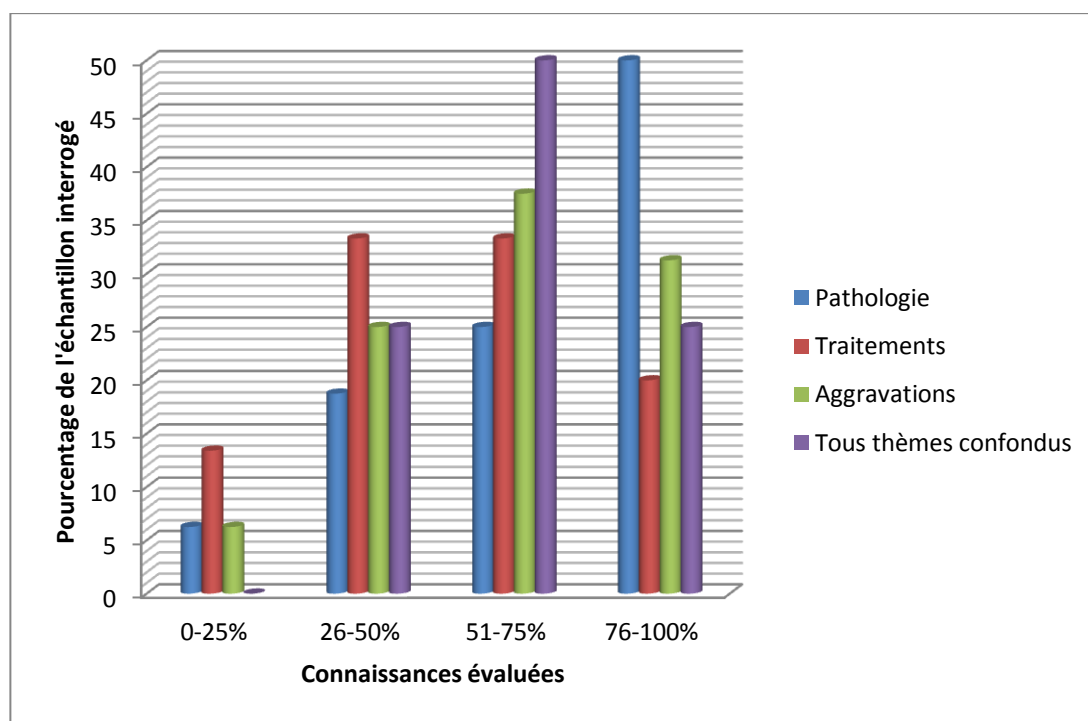


Figure 13: Connaissances moyennes des patients concernant les 3 grands thèmes (pathologie, traitements et phases d'aggravation) et moyenne globale

3.4.2. Comparaisons de résultats obtenus au sein de l'échantillon

Face à la diversité des résultats obtenus, on peut penser que différents paramètres peuvent influencer sur les connaissances des patients. Nous allons dans cette partie mettre en regard différents résultats selon les facteurs d'influence envisagé.

Nous considérerons que chaque variable suit une loi normale et procéderons ensuite au test de comparaison des moyennes utilisé dans le cas de petits échantillons indépendants : le test paramétrique de Student-Fischer. A chaque fois que ce test a été requis, le test de Fischer-Snedecor permettant de vérifier l'égalité des variances théoriques estimées au niveau de confiance 95% a été utilisé. Pour des raisons de volume, les calculs et résultats détaillés n'ont pas été inclus dans cette thèse mais restent disponibles.

3.4.2.1. *Patients en lien (et/ou recrutés) par l'AFM versus patients qui ne sont pas en contact avec cette association :*

Moyennes des connaissances concernant	Patients en lien avec l'AFM n1=7	Patients sans contact avec l'AFM n2=9
La pathologie	85,7%	64,8%
Les traitements en cours	64,3%	50,7%
Les aggravations	72,4%	50,8%
Total	70,0%	51,9%

Tableau XXII: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient fait-il partie de l'association de patients ?

Le test de Student-Fischer conclut à l'absence de différence significative, avec un risque d'erreur de 5% et ceci pour les différents thèmes (connaissances sur la pathologie, sur les traitements, etc).

3.4.2.2. *Patients exerçant ou ayant exercé dans le domaine de la santé versus patients appartenant à une autre catégorie professionnelle*

Moyennes des connaissances concernant	Patients dans le domaine de la santé n1=5	Patients hors profession de santé n2 = 11
La pathologie	86,7%	68,2%
Les traitements en cours	61,9%	54,6%
Les aggravations	80,0%	51,29%
Total	71,0%	54,8%

Tableau XXIII: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient travaille-t-il dans le domaine de la santé?

Au niveau de confiance 95%, le test de Student permet de conclure à une absence de différence significative entre les deux populations définies, hormis pour les connaissances concernant les phases d'aggravations.

3.4.2.3. Impact de l'ancienneté de la myasthénie sur les connaissances des patients

Moyennes des connaissances concernant :	Ancienneté de la pathologie <10 ans n1=8	Ancienneté de la pathologie >10 ans n2=8
La pathologie	75%	72,9%
Les traitements en cours	63,1%	51,8%
Les aggravations	59,8%	60,7%
Total	61,8%	58,3%

Tableau XXIV: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. La pathologie a-t-elle été diagnostiquée il y a moins de 10 ans?

De la même façon que les tests de comparaison des moyennes précédents, le test de Student Fischer aboutit à une égalité des moyennes dans les deux populations. Quelque soit l'ancienneté de la pathologie, les connaissances des patients myasthéniques sur leur pathologie, ses traitements et ses phases d'aggravation semblent similaires au niveau de confiance 95%.

3.4.2.4. Patients ayant déjà vécu une crise myasthénique (avec insuffisance respiratoire et/ou troubles de déglutition et/ou troubles de la parole) versus les autres

Moyennes des connaissances concernant :	Le patient a-t-il déjà vécu une crise myasthénique, menaçant le pronostic vital ?	
	Oui n1=7	Non n2=9
La pathologie	76,2%	72,2%
Les traitements en cours	60,6%	54,0%
Les aggravations	70,4%	52,4%
Total	65,6%	55,3%

Tableau XXV: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient a-t-il déjà vécu une crise myasthénique ayant menacé le pronostic vital?

Si les résultats bruts semblent montrer une différence entre les deux échantillons distingués, essentiellement concernant les connaissances sur les phases d'aggravation, le test de Student nous montre que les patients ayant déjà vécu une crise myasthénique menaçant le pronostic vital ne sont pas mieux informés que les autres sur ce thème. Leurs connaissances sont semblables, au niveau de confiance 95%.

3.4.2.5. Patients ayant déjà vécu une aggravation des symptômes myasthéniques ayant nécessité une hospitalisation versus les autres

Contrairement à la comparaison précédente, nous allons voir si le simple fait d'avoir vécu une aggravation de myasthénie, ayant amené le patient à une hospitalisation a un impact sur les diverses connaissances, qu'il ait s'agit d'une aggravation « simple » ou d'une crise myasthénique.

	Le patient a-t-il déjà été hospitalisé pour aggravation de myasthénie (aggravation simple et/ou crise myasthénique) ?	
Moyennes des connaissances concernant	Oui n1=11	Non n2=5
La pathologie	78,8%	63,3%
Les traitements en cours	58,9%	52,0%
Les aggravations	70,8%	37,1%
Total	65,7%	46,9%

Tableau XXVI: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient a-t-il déjà été hospitalisé pour aggravation de myasthénie?

Si l'on compare les connaissances des patients ayant déjà subi une hospitalisation dans le cadre d'une aggravation de myasthénie, que le pronostic vital ait été engagé ou non, on peut observer grâce au Test de Student ici encore, des connaissances beaucoup

mieux maîtrisées concernant les phases d'aggravation pour les patients qui y ont déjà été confrontés.

4. L'information du patient myasthénique

Maintenant que nous avons décortiqué les connaissances des patients, nous allons pouvoir étudier si oui ou non l'information du patient atteint de myasthénie est indispensable pour optimiser sa prise en charge. Le rôle du pharmacien en tant qu'acteur de santé est ici central car disponibilité, écoute et rôle d'éducation pour la santé sont ses atouts majeurs. Joue-t-il déjà un rôle dans cette prise en charge ? A-t-il une place à jouer ? Nous allons pouvoir y répondre par la suite...

4.1. Informations mises à disposition du patient depuis le diagnostic

4.1.1. Identification de ces documents et de leurs sources

Après avoir questionné l'échantillon de patients sur les informations délivrées, par les professionnels de santé ou les associations, depuis le diagnostic de leur pathologie, on obtient les résultats suivants :

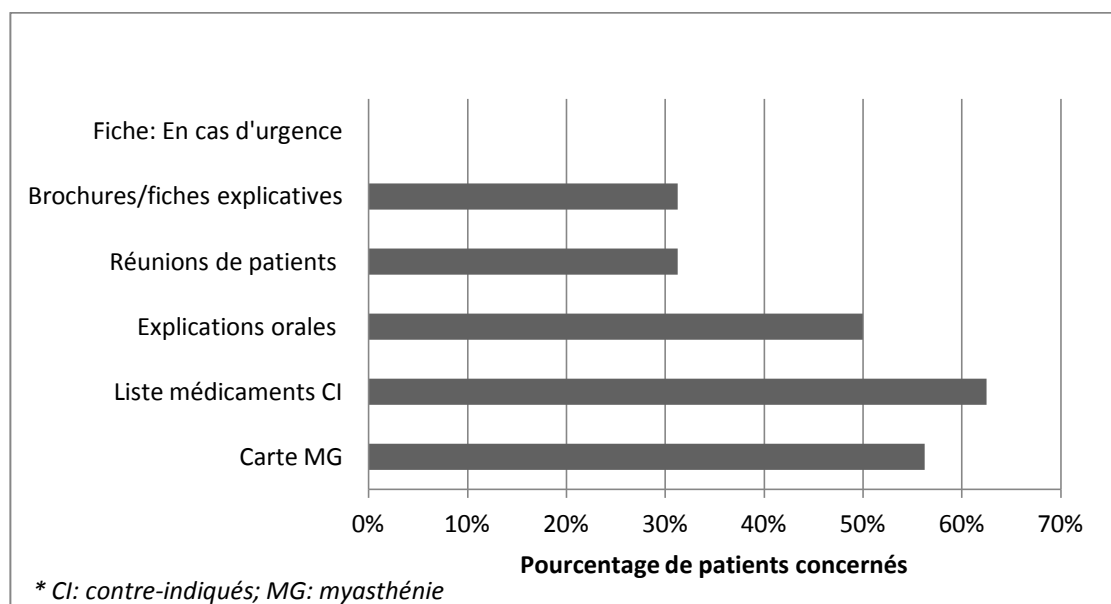


Figure 14: Formes des informations délivrées aux patients de l'échantillon depuis le diagnostic

Légende : *CI : contre-indiqués ; MG : myasthénie*

Voyons maintenant plus précisément quelles sont les sources majeures de ces informations :

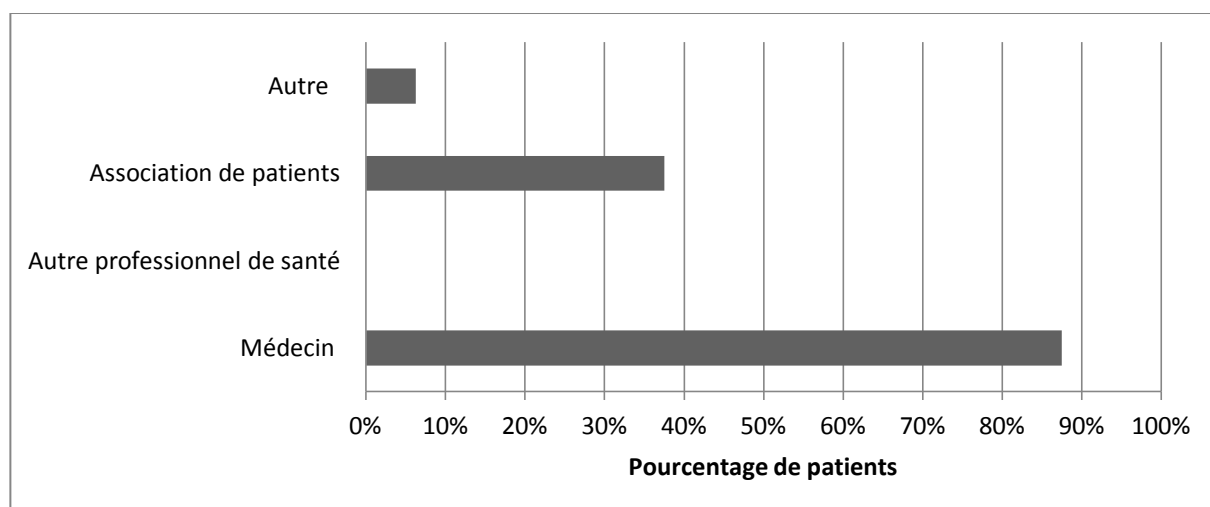


Figure 15: *Quelles sont les sources des informations délivrées au patient depuis le diagnostic?*

La délivrance d'information par un sujet autre qu'un professionnel de santé ou qu'une association correspond à la réponse d'un des patients, qui s'est vu délivré toutes les informations qui lui étaient nécessaires selon lui par sa nièce, atteinte de la même pathologie et infirmière.

4.1.2. Principales sources d'information selon les patients myasthéniques

Lorsque l'on interroge les patients inclus sur les principales sources de leurs informations concernant la pathologie et ses traitements, voici ce qui ressort :

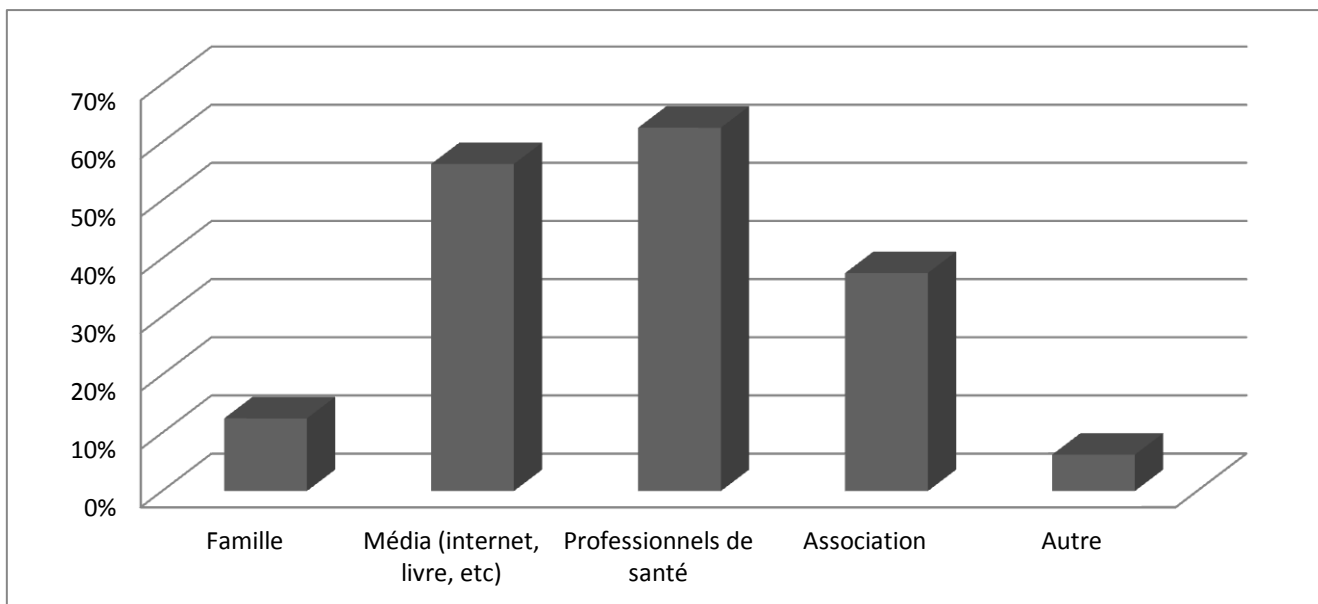


Figure 16: Principales sources d'information des patients de l'échantillon sur leur pathologie et ses traitements

Comme on vient de le voir ci-dessus, l'entourage peut aussi être source d'information (s'il est dans le domaine de la santé notamment). Autre forme d'information, la notice des médicaments est citée par un patient.

Parmi les patients interrogés, quatre désignent leur médecin comme source d'information exclusive (soit 25% de l'échantillon) alors que deux autres désignent internet comme source unique (soit 12,5% de l'échantillon). L'association de patient est source unique d'information pour un seul patient.

4.1.3. La myasthénie en cas d'urgence

La possession permanente par le patient d'un support mentionnant la pathologie est indispensable en cas d'urgence ou d'accident par exemple.

Voyons d'abord combien de patients dans l'échantillon possèdent un tel document. Après questionnement, 13 patients sur les 16 interrogés soit **81,25%** détiennent ce type de support de façon quasi permanente.

Plus précisément, voyons maintenant à quoi correspond exactement ce support :

	Nombre de patients	Pourcentage
Carte officielle (AFM et Ministère de Santé)	11	68,75%
Carnet de santé	0	0%
« Fait maison »	1	6,25%
Lettre du médecin	0	0%
Ordonnances	2	12,5%
Liste des médicaments contre-indiqués	4	25%
Médicaments	1	6,25%
Historique complet de la pathologie	1	6,25%

Tableau XXVII: Types de supports détenus en permanence par le patient, mentionnant la pathologie en cas d'accident ou en cas d'urgence

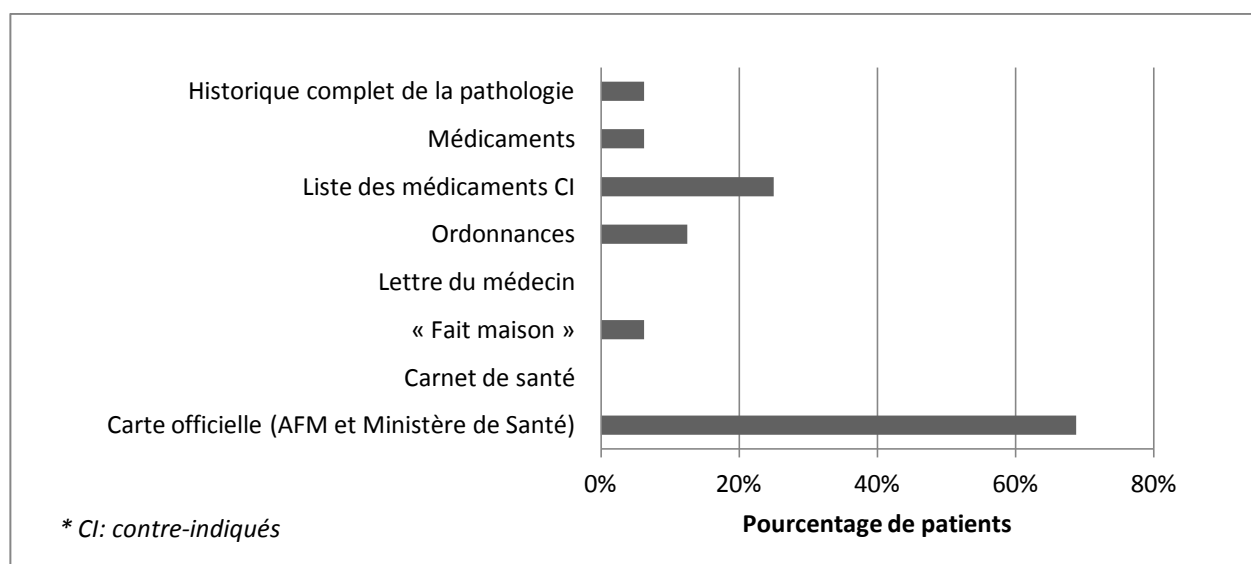


Figure 17: Types de supports détenus en permanence par le patient, mentionnant la pathologie en cas d'accident ou en cas d'urgence

Il faut savoir que certains patients détiennent plusieurs de ces supports (par exemple la carte de myasthénie officielle et la liste de médicaments contre-indiqués).

Si l'on s'attarde maintenant l'origine de ce support, on peut observer les résultats suivants :

- ✓ Le médecin référent l'a fourni chez 7 patients sur 16 soit un peu moins de la moitié des patients (43,75%)
- ✓ L'AFM a permis l'accès à ce support (essentiellement les cartes officielles de myasthénie) pour 6 des 16 patients (soit 37,5%)
- ✓ Pour 3 patients, ils se sont procurés eux-mêmes le support via internet

- ✓ Une patiente s'est fabriquée elle-même le support en notant sa pathologie sur son porte-ordonnances
- ✓ Et enfin un patient s'est vu fournir le document par sa nièce, qui avait cette même pathologie, diagnostiquée quelques années auparavant.

Remarque : on ne tient pas compte ici des ordonnances faites par le médecin et des médicaments du patient, ceux-ci n'étant pas indiqués initialement dans un but d'information.

Certains patients combinent des supports transmis par le médecin et/ou internet et/ou l'association de patients. Voyons quelques chiffres :

	Nombre de patients	Pourcentage
Médecin seul	4	25%
AFM seule	3	18,75%
Médecin + AFM	2	12,5%
Internet seul	1	6,25%
AFM + internet	1	6,25%

Tableau XXVIII: Origine des supports mentionnant la pathologie en cas d'urgence

Pour deux autres patients détenant un support en cas d'urgence, l'un l'a obtenu par sa nièce, l'autre l'a conçu elle-même.

4.1.4. Les patients ont-ils des besoins en termes d'information, de la part des professionnels de santé ?

4.1.4.1. Le fond

Sur la totalité des patients, plus de la moitié estime ne pas avoir besoin d'informations supplémentaires, que ce soit sur la pathologie elle-même, sa prise en charge ou ses phases d'aggravation (9 patients sur 16 soit **56,25%**). Deux patients estiment avoir besoin d'information sur un seul des 3 points, la prise en charge pour un patient et la physiopathologie pour un autre.

Au final, seuls 5 patients (soit **31,25%** de l'échantillon) sont en attente de nombreuses informations de la part des professionnels de santé, sur la pathologie et tout ce qui l'entoure.

Cependant, certains patients semblent nuancer leur réponse, comme le patient 3 : « *Oui peut être que ce serait mieux si on était mieux informé ! Maintenant, est ce que c'est bien ? pas bien ? Tout dépend de comment la personne va réagir.* » Puis, à la question, « *Auriez-vous souhaité plus d'informations de la part des professionnels de santé, notamment au moment du diagnostic ?* », le patient répond par la négative aux trois thèmes.

De plus, au décours de cette question, d'autres besoins en information de la part des professionnels sont aussi ressortis, chez un des patients:

- ✓ Expliquer la myasthénie au jour le jour, comment la gérer au quotidien, comment vivre avec.
- ✓ Proposer une aide psychologique systématique, la démarche étant difficile à faire de leur propre chef.

4.1.4.2. *La forme*

Après avoir obtenu ces réponses, il est nécessaire de savoir sous quelle forme les patients souhaiteraient obtenir ces informations supplémentaires. Dix patients sur seize ont répondu à cette question, dont 3 ayant répondu préalablement ne pas avoir de besoin en information. Nous tiendrons malgré tout compte de leurs réponses.

Trois formes d'information avaient été proposées lors du questionnaire (écrite, orale, ou sous forme de réunions). Le format le plus sollicité est la forme écrite (brochure par exemple) pour 70% des patients (soit 7 patients sur les 10 ayant répondu), suivi de près par les réunions pour 50% d'entre eux. Enfin, l'information orale n'est désirée que par 3 des 10 patients (30%).

Deux patients proposent une autre forme, notamment un site internet sérieux. Un patient propose autre chose encore : le port permanent d'un bracelet ou d'une médaille, mentionnant la pathologie en cas d'accident. Cependant, cette proposition concernait plutôt la partie 4.1.3. précédente, traitant des documents en cas d'urgence.

4.1.4.3. Résultats croisés : Patients exprimant un besoin en informations supplémentaires versus les autres

Nous avons pu ici encore observer deux types de patients : ceux en quête d'informations complémentaires et ceux qui estiment être suffisamment informés. Voyons s'il existe une différence concernant les connaissances évaluées précédemment dans chacune de ces populations.

Moyennes des connaissances concernant	Patients exprimant un besoin en information sur au moins l'un des thèmes n1=7	Patients n'exprimant pas un besoin en information n2=9
La pathologie	83,3%	66,7%
Les traitements en cours	61,3%	53,3%
Les aggravations	71,4%	51,6%
Total	67,1%	54,2%

Tableau XXIX: Tableau comparatif des résultats entre deux populations. Le patient a-t-il exprimé un besoin en informations?

Si les résultats décrits semblent montrer que les patients déclarant ne pas avoir besoin d'information en terme de santé ont finalement des connaissances moindres que ceux qui sont en demande, le test de Student de comparaison des moyennes dans le cadre de petits échantillons nous prouve que cette différence n'est pas significative. Les connaissances entre les deux populations sont similaires, pour un risque d'erreur de 5%.

Dans le graphique qui suit, mettons en regard les connaissances globales des patients et les demandes en information.

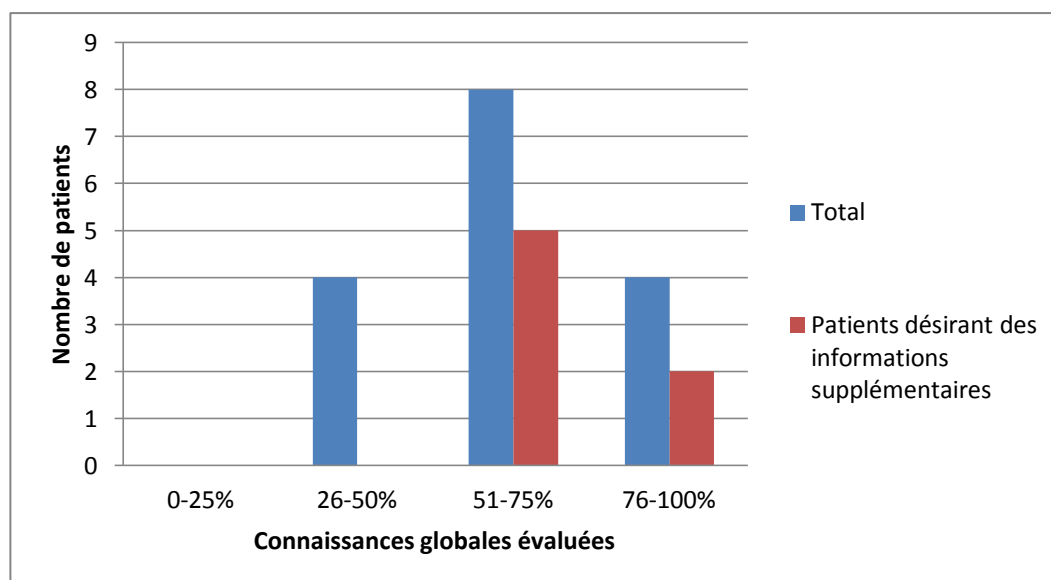


Figure 18: Connaissances moyennes des patients et demande en informations

Dans cette figure, on peut observer que sur 4 patients ayant des connaissances moyennes sur la pathologie, ses traitements, aucun d'entre eux ne réclame des informations. Par contre la moitié des patients maîtrisant bien leur maladie et ses traitements en demande davantage.

4.1.5. Les patients myasthéniques sous traitement ont-ils des interrogations concernant le pharmacien directement?

Afin d'évaluer les besoins des patients en terme de prise en charge médicamenteuse, donc plus précisément du point de vue du pharmacien, une question plus globale et ouverte a été posée : « Avez-vous des interrogations sur ce traitement ? ».

Sur les 15 patients interrogés actuellement sous traitement, 8 (soit **53,3%**) ont répondu à cette question positivement.

Sur les 7 patients reconnaissant ne pas avoir de questions sur le traitement, 2 estiment connaître parfaitement leur pathologie et ses traitements. Un patient déclare avoir une confiance totale en son médecin et ne se pose donc pas de question à propos des prescriptions. Enfin, un de ces patients pense avoir reçu assez d'informations sur cette question.

Si l'on prend en compte les réponses des patients ayant répondu positivement, on remarque que la réponse d'un des patients ne correspond pas réellement à la question. Il nous parle en effet d'une préoccupation ancienne : la rupture de stock du Mytelase® il y a plusieurs mois.

Au final, on dénombre donc 7 patients sur 15 émettant des questions sur leur traitement (soit **46,7%** de l'échantillon).

Voyons de plus près à quoi correspondent ces problèmes.

Trois des 7 patients s'interrogent sur les avancées de la prise en charge thérapeutique.

N° Patient	Interrogations sur le traitement
7	<i>« Ils parlent d'un vaccin... est-ce que c'est vrai ? Est-ce que les labos ne font pas exprès de nous coltiner tous ces médocs et ne pas nous donner de vaccins ? » « D'ailleurs, j'ai suivi de près, et il y a un médecin belge qui s'est lui-même injecté le vaccin qu'il a racheté aux américains et maintenant, on attend ! »</i>
11	<i>« Dans la mesure où il existerait un nouveau médicament, je suis partante pour essayer. C'est comme pour la thymectomie : le médecin m'avait prévenu que ça pouvait améliorer comme ça pouvait aggraver, selon les personnes. Moi c'est resté stationnaire. Il fallait de toute façon que je tente ma chance car, qui ne tente rien n'a rien »</i>
15	<i>« Ma seule volonté est qu'ils trouvent un vaccin. »</i>

Tableau XXX: Réponses à la question "Maintenant avez-vous des interrogations sur votre traitement?". Attente vis-à-vis de la recherche.

On peut remarquer qu'il ne s'agit pas réellement de questions à proprement parler pour les patients 11 et 15 mais plutôt d'une attente vis-à-vis de la recherche.

Voici maintenant les interrogations des patients sur leur traitement actuel ou envisagé à court terme par les médecins :

Patient (et dernières modifications de traitement)	Interrogations sur le traitement
1 (hausse récente de posologie d'Imurel®, reprise corticoïdes long cours envisagée)	« Je sais que les Tégélines® marchent bien mais apparemment ça ne fait pas effet longtemps. Je serais donc obligé de faire tout le temps des cures. Je ne comprends pas pourquoi le Dr P veut donc me refaire faire une cure de Tégélines® sachant que l'effet ne sera que de courte durée. Le Dr P préconise aussi les 18 mois de traitement de corticoïdes mais une fois arrêté, il faudra donc à nouveau recommencer car la dernière fois que j'ai fait les corticoïdes, une fois arrêtés, l'effet a disparu. Le Dr P n'a pas l'air de savoir si après 18 mois les corticoïdes seront stoppés. Et s'ils sont continués à vie, l'Imurel® devra-t-il être continué ? Même si les corticoïdes sont donnés à vie, on ne guérit pas ? »
4 (vient de débuter cortisone et Imurel®)	« La seule interrogation que j'ai vraiment, c'est : Combien de temps ça va durer car quand on dit de 2 à 5 ans pour les immunosuppresseurs, 5 ans ça fait loin quand même ! Surtout que je vais être au début de ma vie professionnelle donc je me dis « Comment je vais faire ? », je ne sais pas du tout comment ça va se goupiller. Est-ce que je vais pouvoir travailler ou non ? C'est surtout la durée qui me pose souci en fait. »
9 (réintro- duction corticoïdes et ajout Imurel® il y a 2 mois)	« Oui, ce n'est jamais assez clair ! Moi l'Imurel®, ça me fait un peu peur. »
14 (arrêt Imurel® et corticoïdes très récent)	« Non ça va ! Je prends mes cachets là. Je ne sais pas si on va encore essayer de baisser un peu le nombre de cachets. Là, je surveille déjà comment ça va sans Imurel® et après on envisagera de diminuer encore... »

Tableau XXXI: Réponses à la question "Maintenant avez-vous des interrogations sur votre traitement?". Interrogations sur le traitement en lui-même.

Les questions peuvent donc être assez variées, concerner la pharmacocinétique (délai d'efficacité, ...), la durée des traitements prévue vue l'absence d'effet curatif ou encore les effets indésirables des traitements (« peur » de l'Imurel® notamment).

5. Expérience du patient myasthénique

Lors des entretiens en phase pré-test, il est franchement ressorti que les patients avaient besoin de faire part de leurs expériences, de leurs doutes, leurs préoccupations. Toujours au cours de cette phase, a émergé l'idée d'un partage d'informations entre patients.

Ces deux idées vont nous permettre de mieux apprécier encore les attentes des patients, afin de cibler au mieux l'éducation thérapeutique, même si une adaptation à chaque individu est bien sûr nécessaire.

5.1. Les préoccupations des patients

Sur les 16 patients de notre échantillon, 5 patients affirment ne plus avoir de préoccupations actuellement.

Patient	Réponse
2	« Non, au début je me demandais combien de temps ça allait tenir mais maintenant, je ne me le demande plus car ça dure et je n'ai aucun souci »
3	« Non... Ca peut arriver à n'importe qui ! Si c'était revenu, peut être bien que j'aurais des préoccupations mais là, je n'ai rien donc ça va. Vu que déjà au début je ne sentais rien au niveau de l'œil... »
5	« Aucune maintenant »
8	« Avant oui mais maintenant c'est rentré dans les habitudes. »
11	« Réellement je n'en ai pas. J'ai pris l'habitude de prendre mes médicaments à tels horaires et c'est un rituel. Il m'arrive même de les oublier quelque fois, ça montre à quel point ça peut aller bien dans ces moments-là ! Dans ces cas là, j'essaye de récupérer le plus vite, pour ne pas trop avoir de décalage avec les prochaines prises. »

Tableau XXXII: Réponses à la question "Quelles sont vos principales préoccupations concernant la pathologie?". Réponse négative.

Pour les autres préoccupations, les questions se posent essentiellement sur l'avenir plus ou moins proche des patients : les rechutes, l'évolution à long terme, l'espérance de vie... Des questions plus techniques sur la vie quotidienne reviennent régulièrement aussi.

Patient	Préoccupations exprimées
1	« Pouvoir <u>pratiquer un minimum d'activités</u> sportives, comme la marche. Je viens d'avoir les <u>résultats du laboratoire</u> mais comme d'habitude, on me donne les résultats mais <u>personne ne m'explique</u> ce que ça signifie. »
4	« Surtout savoir <u>combien de temps</u> ça va durer ! »
6	« Je suis toujours à la <u>recherche des bonnes nouvelles</u> . Mes enfants sont très partagés là-dessus. Le petit m'a dit que le jour où on trouvera un remède, je serai morte depuis longtemps. Le grand, lui, m'a dit que j'allais bientôt guérir. Moi je pense que ni l'un ni l'autre n'est dans le juste. Mais on s'accroche toujours aux espoirs ! Moi je dirais que ce n'est pas vraiment la myasthénie qui m'embête mais plutôt mon <u>thymome qui récidive</u> . Mais on n'a jamais pu prouver que les deux étaient liés, car quand j'ai une grosse tumeur thymique qui repousse, ma myasthénie reste toujours stable. Je possède une carte d' <u>invalidité</u> mais je n'ose pas trop m'en servir. Personne ne voit que je suis malade et handicapée, les gens ne comprennent donc pas, je me suis déjà faite traitée de voleuse de carte... »
7	« Est-ce que je vais en <u>mourir</u> ? <u>Combien d'années</u> je vais vivre encore ? Est-ce que ça va <u>s'aggraver</u> ? Là j'ai été à une réunion où j'ai rencontré des myasthéniques (ce qui était mon souhait), c'était un peu chaud car ils avaient tous été opérés, certains avaient subi une trachéotomie car l'opération du thymome s'était mal passée, etc... J'étais bien contente de ne pas avoir accepté l'opération ! Mais c'est dur : on se demande si on va arriver à la retraite ? Qu'est-ce qu'on doit faire ? Car on n'est pas vraiment aidé vu qu'on n'est pas handicapé à un taux assez élevé. Moi-même je ne sais pas à quel taux je suis handicapée ! Mais comme il y a des jours où je vais très bien et d'autres où je suis couchée, c'est dur de savoir... <u>Plus tard</u> , j'accepterai d'être dans un fauteuil roulant, ça ne me dérangera pas, mais je refuse catégoriquement de subir une trachéo ! »
9	« <u>L'évolution</u> , pour mon avenir et ma famille !! »
10	« Le <u>traitement</u> que j'ai, je sais que je ne peux pas faire n'importe quoi, ne peux pas voyager n'importe où : c'est une grande préoccupation ! Je ne peux pas jouer avec mes petits-enfants et eux voient leur grand père pas trop gaillard... c'est une grande préoccupation. Maintenant, je suis quelqu'un qui peut s'adapter à beaucoup de choses, j'ai toujours la combativité ! »
12	« Non, j'aimerais <u>pouvoir de nouveau conduire</u> dans quelques temps, surtout pour aider ma femme qui ne peut plus conduire car elle voit mal. »
13	« <u>Aucune</u> , je n'y pense pas vraiment. <u>J'espère juste que ça ne va pas revenir...</u> »
14	« J'ai quand même toujours <u>l'angoisse de faire une rechute</u> alors je me regarde souvent dans la glace, pour voir si mes yeux sont parallèles... Mais après je n'ose pas partir trop loin en <u>vacances</u> non plus, à cause du décalage horaire, je ne sais pas ce que ça ferai... Ce que je ne sais pas non plus, c'est si je risque de rechuter rapidement ou non...Il y a quand même des flous sur l'avenir... »
15	« C'est vrai que c'est une maladie pour laquelle on ne sait pas très bien <u>comment elle évolue</u> . On sait aussi que le vieillissement sera plus difficile à supporter car une autre faiblesse va se rajouter dessus. C'est l'épée de Damoclès : <u>quand est-ce que ça va repartir</u> ? C'est quand même très aléatoire.

	<i>L'avantage par rapport à une maladie comme la sclérose en plaques, c'est que ça ne laisse pas de séquelles entre deux poussées. Mais ne pas savoir l'évolution c'est le plus pénible ! A la limite, je me dis que j'aurais préféré avoir un cancer, faire une chimio et en principe on n'en parle plus après... enfin en théorie ! Mais sur le moment, c'est bien ce que je me disais... j'aurais préféré une maladie contre laquelle je puisse me battre... Maintenant, tout est incertitude ! »</i>
16	<i>« Là en ce moment c'est la grossesse avec la myasthénie. Au dernier rendez-vous, il m'avait expliqué qu'il avait une patiente qui était enceinte et qui était sous cortisone, donc il m'a dit que ça ne posait pas de problème. Donc moi je me suis dit que ça ne posait pas de problème et j'ai arrêté ma pilule. Mais quand j'ai vu le neurologue la semaine dernière, il m'a dit qu'on s'était mal compris, que j'étais une provocatrice ; il m'a dit que toutes les myasthénies étaient différentes et que pour moi, on ne savait pas. Donc là, il me fait arrêter l'imurel et surtout la cortisone, et rien que ça, ça ne me rassure pas trop car je me dis, quand je vais être enceinte, « Comment je vais faire ? ». Quand je lui ai demandé si, pendant ma grossesse, j'allais avoir un traitement, il m'a dit « Non ». Alors je n'ai pas trop compris. »</i>

Tableau XXXIII: Réponses à la question "Quelles sont vos principales préoccupations concernant la pathologie?". Préoccupations exprimées.

5.2. Partage entre patients

Comme nous l'avons vu un peu plus haut, il n'existe que très peu d'études sur la myasthénie, les patients et leur relation aux médicaments notamment. Le vécu du patient est bien sûr primordial pour mieux cerner, mieux « apprivoiser » cette pathologie rare, d'autant que la maladie elle-même mais aussi ses traitements peuvent avoir de nombreuses répercussions sur la vie quotidienne. Lors de la phase test du questionnaire, il est ressorti que la plupart des patients semblaient avoir besoin d'échanger leurs expériences ; cela pourrait concerner par exemple des erreurs à ne pas commettre, une orientation vers une démarche particulière, etc. Ainsi, a été posée la question : « Auriez-vous des recommandations à faire passer aux autres patients ? »

Patient	Recommandations émises
1	<i>« Je dirai de ne pas se faire d'illusions avant tout : quand on a une amélioration sous tel ou tel traitement, et qu'on vous laisse entrevoir que vous allez avoir une vie normale, il ne faut pas se faire d'illusions car le choc est difficile, le contrecoup est difficile à supporter. Donc il vaut mieux dire la vérité comme quoi on va améliorer l'état, qu'on peut être dopé avec les corticoïdes. Il faudrait aussi connaître les inconvénients car les effets secondaires, les contre-indications, on ne m'en a jamais parlé. Je les connais car je les ai lues mais personne ne m'a rien dit. Il y a un réel problème d'informations. Il faudrait au moins, je ne sais pas s'il existe, un livret tout simple qu'on pourrait toujours avoir sur soi, peu volumineux, pour prévenir par exemple en cas d'accident et</i>

	<i>informer en gros sur la pathologie. »</i>
2	<i>« C'est difficile car ça tient un peu à la personnalité de chacun, je pense qu'il ne faut pas avoir peur d'une maladie. Il faut l'oublier au maximum. Il faut se fier aux médecins en disant « on prend ce qu'il faut » et puis c'est tout, ensuite il faut oublier. Pour moi, c'est une vraie habitude. Je prends mon Mytelase® tous les jours comme si je prenais ma biscotte avec mon café, c'est un automatisme. Psychologiquement, il faut arriver à laisser la maladie un peu dehors. C'est plus difficile pour l'entourage que pour moi : ils ont souvent tendance à dire « Fais pas ci, fais pas ça ! » mais il faut arrêter, tout va bien ! »</i>
3	<i>« Moi je sais que j'enverrai plus facilement une personne voir le Dr Rxxx qu'un autre médecin. J'ai confiance en lui, il s'est bien occupé de moi. »</i>
4	<i>« Si c'était à refaire, j'attendrais moins avant de prendre de la cortisone car j'ai eu très très peur des médicaments et en fait, je me rends compte que ce n'est pas si terrible que ça, même si c'est chiant. Moi je recommande aussi d'aller voir ailleurs, car je sais que je n'ai pas eu toutes mes réponses avec la médecine traditionnelle : tout ce qui est médecine chinoise, psychologue, ... ça m'a apporté quelque chose à côté en plus ! La médecine chinoise surtout pour tout ce qui est effets secondaires : il arrive à calmer mes maux de ventre, donc rien que ça, c'est déjà agréable. Je trouve que la médecine traditionnelle nous donne les médicaments comme ça et Hop ! il faut que ça roule. Pour tout ce qui est effets secondaires, ce n'est pas qu'ils s'en foutent mais ils redonnent d'autres médicaments pour ça donc ça tourne un peu en rond au final ! »</i>
5	<i>« Ce qui m'a beaucoup aidé aussi, c'est d'avoir une téléalarme au moment où j'étais en grosse difficulté ! Car il y a quand même des situations d'urgence ! Il faut aussi prévenir l'adulte jeune qui est mis sous corticoïdes des tassements vertébraux. »</i>
6	<i>« Je pense qu'il ne faut pas trop avoir peur de la maladie. Il faut déjà la connaître et essayer de vivre avec ; ne pas faire n'importe quoi. Je sais que si un jour je pousse trop, les lendemains je paye, j'ai des douleurs partout et je ne me sens pas bien. »</i>
7	<i>« Oui ! Ne pas rester seul et essayer de rencontrer d'autres personnes, même si on n'a pas tous les mêmes symptômes. Heureusement qu'il y a des associations comme l'AFM qui existent car sans eux, je n'en serais pas là ! »</i>
8	<i>« Le conseil principal est de faire confiance aux médecins, aux spécialistes. Il faut être attentif, ne pas prendre n'importe quel médicament, le médecin le sait d'habitude. »</i>
9	<i>« Evidemment savoir se reposer et, autant que possible, en profiter dès qu'on peut ! C'est difficile d'être en forme à un moment de la journée et, tout d'un coup, être un légume... Mon mari a du mal à comprendre ça, je crois. Cette maladie est vraiment pénible, capricieuse !! »</i>
10	<i>« Il faut beaucoup de philosophie, il faut éviter les embêtements et les énervements. Eviter de s'emporter : ce qui est plus facile à dire qu'à faire. Il faut aussi accepter, moi ça m'a fallu beaucoup de temps ! Je ne sais pas si ce qui a été le plus dur pour moi, a été de savoir que j'étais malade OU de devoir m'arrêter de travailler. »</i>
11	<i>« Des recommandations, c'est difficile à dire et surtout à faire mais c'est d'être serein dans sa vie, et être bien dans sa tête. C'est difficile car on ne l'est pas forcément mais l'essentiel, c'est d'être bien ! C'est la base de tout : si on est bien</i>

	<i>dans sa tête, on est bien dans son corps. Ca aide en tout cas. Car je vois en ce moment qu'en prenant moins de médicaments, ça va nettement mieux. Sinon, il faut essayer de ne pas trop y penser ; au début je me disais que je n'avais rien du tout, je me faisais du bourrage de crâne mais en fait, ce n'était pas bon ! »</i>
12	<i>« Non pas du tout. »</i>
13	<i>« Je leur dirais de consulter tout de suite un neurologue et surtout qu'il y ait un suivi permanent, qu'ils y obéissent car bien souvent les gens ne se font pas bien suivre. Il faut être assidu et surtout franc avec son neurologue, ne pas avoir peur de lui dire ce qui ne va pas pour adapter au mieux le suivi et les médicaments. »</i>
14	<i>« Avoir plus d'information après l'opération... Je ne sais pas mais je pense que peut-être il aurait fallu commencer plus tôt la cortisone... Je ne sais pas. Peut-être aussi conseiller de se faire suivre par le même médecin tout le temps. Se faire aussi opérer dans un grand centre, où ils ont toute la notion de la gravité de la maladie. Je pense aussi qu'une activité ça aide énormément ; quand j'étais bloqué à la maison sans bouger, c'était beaucoup trop dur surtout quand on est d'habitude très actif ! »</i>
15	<i>« C'est toujours difficile d'extrapoler, car j'ai rencontré pas mal de myasthéniques pendant les séances de plasmaphérèse, c'est vrai que certains ont l'air de mieux tolérer la cortisone à forte dose par exemple. Je sais qu'il y a de plus en plus de myasthénie, et la formation devrait plutôt être du côté des spécialistes et des généralistes ; car moi j'ai consulté une gastro, un pneumo, un cardio, un ophtalmo... et à aucun moment ils n'ont pensé à la myasthénie. Même si c'est une maladie rare, il faudrait une bonne piqure de rappel. Ce que je sais, c'est aussi que la maladie est dépressiogène, que les corticoïdes sont dépressiogènes, le Cellcept® aussi, et au départ on m'avait dit qu'on ne pouvait pas me mettre sous antidépresseurs, mais il y en a au moins 3 de la même famille que j'ai essayé et qui sont susceptibles de marcher chez des gens ! Il faut donc qu'ils ne se laissent pas entraîner dans la dépression car une fois qu'on y est, c'est terrible. Pendant 4 mois, je me suis retrouvée en mort psychique : je ne pouvais pas parler de moi au présent, je parlais de moi au passé. Ce que je regrette en partie, c'est l'absence de prise en charge psychique, mais ça on le retrouve dans n'importe quelle maladie. C'est un peu dommage. Bien sûr en neurologie, on m'a proposé de voir un psychiatre ou un psychologue mais ça, ça devrait être d'office ! Il faut aussi savoir que des antidépresseurs sont possibles. »</i>
16	<i>« C'est plutôt moi qui aurai besoin de recommandations. Mais comme on voit sur les forums, c'est très différent selon les gens, il n'y a pas une myasthénie pareille. »</i>

Tableau XXXIV: Réponses à la question "Auriez-vous des recommandations pour les autres patients atteints de la même pathologie que vous?".

5.3. Premices d'une analyse du discours des patients

Au-delà des réponses des patients à chaque question, l'analyse de discours peut nous permettre de révéler certaines caractéristiques de la population étudiée, toujours dans l'ultime but de mieux la cerner. Une analyse du discours des patients inclus dans cette

étude aurait nécessité l'usage d'un logiciel adapté. Il a cependant été choisi de ne pas y avoir recours, afin d'alléger la thèse, mais l'intégralité des interviews patients reste à disposition pour une étude ultérieure.

Voyons maintenant simplement quelques mots ou expressions pouvant suggérer les différentes attitudes du patient face à la myasthénie, mais aussi face à ses traitements et aux professionnels de santé rencontrés au sein de son parcours de soins.

5.3.1. Relevé des expressions marquant l'oubli ou l'incertitude

« *je ne m'en souviens pas [...] avoir mal supportés* » (concernant les effets indésirables médicamenteux) (patient 1)

« *je ne saurais plus dire les noms* » (des médicaments mal tolérés) (patient 3)

« *un truc anti-douleur qui m'a fait vomir mais je ne sais plus* » (patient 4)

« *Oui mais je ne m'en rappelle pas du tout des noms* » (à la question sur la prise d'antibiotiques au cours des derniers mois) (patient 16)

« *un médicament à base de kétoprofène mais je ne suis plus sûr* » (concernant un médicament ayant aggravé les symptômes myasthéniques) (patient 2)

« *J'ai beaucoup de problèmes de mémoire* » (patient 7)

« *à ce que je me souviene* » (concernant des effets indésirables graves) (patient 8)

5.3.2. Ce qui exprime la peur, l'inquiétude

« *La cortisone, j'avais repoussé un maximum car je ne voulais pas me retrouver avec 13 médicaments par exemple* » (patient 4)

« *j'ai eu très peur des médicaments* » (patient 4)

« j'ai quand même peur des médicaments » « Au début, je ne voulais pas prendre l'Imurel® qui est quand même un immunosuppresseur puissant [...] Donc je ne voulais pas le prendre [...] De même, je ne voulais pas la cortisone au début. » (patient 5)

« l'Imurel ça me fait très peur » (patient 9)

Pour l'Imurel® : « j'ai stressé ma neurologue pour l'arrêter au plus vite car il m'enlève les défenses immunitaires alors que j'en ai justement besoin pour combattre mon cancer » (patient 14)

« j'appréhende beaucoup pour tout ce qui est anesthésie » (patient 5)

Concernant l'automédication : « Je suis très prudente » Concernant l'anesthésie : « mais c'est toujours un stress de plus » (patient 6)

« Ce traitement, j'y tiens comme à la prune de mes yeux. Quand je suis hospitalisée, je leur dit : ‘Perdez tout ce que vous voulez, mais surtout pas ma boîte de médicaments !’...quand on part en voyage...j'emmène toujours au moins une deuxième boîte avec moi, au cas où je perds un des bagages. » (patient 6)

« quand il y a eu rupture de stock de Mytelase®, j'étais très inquiète [...] j'avais eu très peur de devoir arrêter car j'étais enfin stabilisée » (patient 6)

« un moment, le Mytelase® a été manquant. Moi je balisais beaucoup [...] j'avais peur de manquer. » (patient 14)

« ma grande peur a été [...] je vais me retrouver en fauteuil ? » (patient 6)

« on a quand même une menace sur la tête » (patient 5)

« il y a eu un gros point d'interrogation concernant l'évolution [...] ça fait peur quand même [...] surtout qu'au début je ne connaissais pas grand monde » (patient 6)

« Est-ce que je vais en mourir ? [...] ça va s'aggraver ? » (patient 7)

« je me demande comment va être l'avenir » (patient 9)

« toujours l'angoisse de faire une rechute » (patient 14)

« il me fait arrêter l'Imurel® et surtout la cortisone [...] ça ne me rassure pas trop » (patient 16)

« il ne faut pas trop avoir peur de la maladie » (patient 6)

« j'ai cru que j'allais crever » (patient 5)

5.3.3. Ce qui exprime la colère, la difficulté ou encore la pénibilité

« j'ai une grosse colère quand même » (concernant une contre-indication non identifiée par les professionnels de santé) (patient 10)

« je me suis arrêté de travailler [...] j'ai beaucoup de mal à l'encaisser » (patient 9)

« le matin, à peine levée, je dois prendre tous mes médicaments, c'est assez énervant » « sur mon opération [...] j'ai aussi eu super mal ensuite, j'ai une grosse cicatrice, ça m'énerve encore un peu aujourd'hui » (patient 4)

« le plus insupportable c'est le repas » (patient 9)

« j'en ai marre des hospitalisations » (patient 9)

« finalement, j'ai vite repris à fond. Mais ça a été dur ! Quand on arrête de respirer [...] c'est long. » (patient 14)

« dur de prendre des cachets, surtout de ne pas en oublier » (patient 14)

« quand j'ai voulu m'inscrire sur le site [...] mon inscription a été refusée [...] Je n'ai pas du tout apprécié » (patient 15)

5.3.4. Ce qui marque un regret

« vu que je n'ai pas voulu commencer tout de suite l'Imurel® et la cortisone, la maladie s'est aggravée » (patient 4)

« J'ai eu Mestanon® seul pendant longtemps. C'est d'ailleurs une erreur d'avoir attendu si longtemps pour me mettre les autres médicaments : ils ont attendu que je m'aggrave vraiment » (patient 5)

« je me suis dit que j'avais été trop bête à attendre toutes ces années » (patient 7)

« au début, j'étais arrivée au bout, j'avais trop attendu » (patient 15)

« j'aurais aimé plus d'infos sur mon opération [...] j'aurais aimé plus d'informations car j'ai aussi eu super mal ensuite [...] j'aurais aimé plus de conseils aussi [...] j'aurais aimé aussi qu'on me propose une aide psychologique [...] j'aurais aimé plus de soutien » (patient 4)

« j'avais été opérée [...] de mon thymus, personne ne m'avait prévenue que j'allais être ensuite intubée » « si on m'avait dit les risques suite à l'opération... » (patient 5)

« j'aurais aimé plus d'infos sur... » (patient 16)

« on m'a donné du Contramal® qu'on n'aurait pas dû me donner » (patient 5)

« quand on est jeune, on est con. Je croyais que ça allait être miraculeux » (patient 5)

« ce que je regrette [...] c'est l'absence de prise en charge psychique » (patient 15)

5.3.5. Myasthénie et détresse psychologique

« j'aurais aimé aussi qu'on me propose une aide psychologique » « C'est quand même un très gros chamboulement dans la vie de tous les jours donc il faut [...] s'y adapter » « j'aurais aimé plus de soutien » (patient 4)

« La maladie, je l'associe aussi à une dépression car [...] on a quand même une menace sur la tête » « il faut aussi soulager la détresse morale ». Lorsqu'on questionne sur les facteurs améliorant les symptômes de la maladie : « L'aide psychologique [...] Il faut beaucoup travailler sur l'écoute de nous-mêmes. » (patient 5)

« Je me suis rendue compte que je devais être suivie oui, mais pour ma myasthénie » (patient 7)

« Le neurologue m'avait dit que j'étais foutue. C'est là que je suis vraiment tombée en dépression [...] le week-end qui a suivi, je me suis quand même demandé comment j'allais me supprimer. » « la maladie est dépressiogène » « il faut donc qu'ils ne se laissent pas entraîner dans la dépression car, une fois qu'on y est, c'est terrible. » « Ce que je regrette [...] c'est l'absence de prise en charge psychique. » (patient 15)

« Je pense qu'il y a une cause affective [...]. Maintenant, s'il fallait suivre une psychothérapie pour ça, on ne s'en sort pas, surtout quand on a du mal à parler » (patient 11)

5.3.6. Ce qui souligne une douleur (ou son absence)

« Je me lève [...] ça va assez bien jusqu'à 10-11 heures et après, ça se dégrade plus ou moins rapidement : le cou qui fait mal, [...] » (patient 1)

« ce qui est marrant, c'est qu'on dit que dans la myasthénie, il n'y a pas de douleurs, mais je n'y crois pas, même si ma neurologue me dit que ce n'est pas lié à cette maladie » (patient 9)

« à force de vouloir faire des efforts, on a mal. J'ai expliqué ça à un neurologue [...] qui m'a dit : « Madame, la myasthénie ne fait pas mal ! » » (patient 11)

« ce n'est pas une maladie douloureuse » (patient 2)

« je n'ai jamais eu mal » (patient 3)

« je m'en rappelle qu'un infirmier venait me voir souvent pour me demander si j'avais mal ou si ça allait : je lui répétais que c'est une maladie où on n'a pas mal... »
(patient 4)

5.3.7. Ce qui exprime la gêne

« j'ai aussi tendance à baver sans le sentir [...] c'est vraiment gênant » (patient 9)

5.3.8. Qualificatifs donnés à la pathologie ou à l'état lié à la pathologie

« maladie effectivement invalidante » (patient 2) *« très handicapant »* (patient 5)

« si je n'ai pas mes médicaments, je suis un légume » (patient 7) *« Même quand je me repose, le soir je suis toujours un légume »* (patient 9)

« c'est une maladie vraiment vache, traître » (patient 5) *« c'est une maladie traître car on ne le voit pas forcément sur la personne »* *« cette maladie est vraiment pénible, capricieuse »* (patient 9)

« le point positif c'est que c'est une maladie réversible, même s'il n'y a pas une réversibilité totale » (patient 5)

« c'est une saloperie » (patient 10)

« c'est quelque chose de très supportable » (patient 2)

« c'est quand même une maladie grave » (patient 5)

« j'aurais préféré une maladie contre laquelle je puisse me battre » (patient 15)

5.3.9. Ce qui marque le handicap

« des symptômes quand même très forts qui handicapaient vraiment » (patient 1)

« on devient comme un petit vieux car on a du mal à se tenir correctement »
(patient 1)

« maladie effectivement invalidante [...] car les crises sont imprévisibles » (patient 2)

« c'est très handicapant » « je n'ai plus mes capacités d'avant » « périmètre de marche très réduit » (patient 5)

« je possède une carte d'invalidité mais je n'ose pas beaucoup m'en servir » (patient 6)

« Avant je faisais beaucoup de vélo, de ski [...] choses que je ne pourrais plus faire. » « le plus dur a été d'accepter le regard des autres et d'accepter le handicap » (patient 7)

« j'adore marcher ; j'ai ma maman qui a été opérée d'une prothèse à la hanche, quand on est allé faire de la marche en montagne, pour moi les montées c'est une catastrophe, ma mère était tout devant » (patient 9)

5.3.10. Ce qui marque ou suppose un déni

« j'ai une myasthénie depuis plus de 15 ans qui a été stabilisée [...] j'étais dans le déni complet à ce moment-là » « Au final, oui j'avais besoin d'informations mais comme je n'en voulais pas à ce moment-là, c'est compliqué » (patient 7)

« Quand on a acheté cet appart, j'avais déjà la maladie mais je me disais que ce n'était pas possible [...] les médecins s'étaient trompés » « je n'osais pas poser de questions. Peut-être aussi quelque part je ne voulais pas en savoir plus car je n'acceptais pas cette maladie. » « je ne me suis pas plus informée que ça, peut être volontairement. » (patient 9)

« Il faut aussi accepter, moi ça m'a fallu beaucoup de temps. » (patient 10)

« ne pas trop y penser ; au début je me disais que je n'avais rien du tout, je me faisais du bourrage de crâne » (patient 11)

5.3.11. Ce qui concerne l'avenir

Concernant la cortisone : « *Moi je tape sur six mois le temps de tout arrêter* » (patient 4)

« *pour les immunosuppresseurs [...] je pense les avoir encore un ou deux ans [...] sinon il m'a prévenu que ça peut aller jusqu'à 5 ans* » (patient 4)

Concernant les symptômes de la pathologie : « *ça se calme avec le temps en théorie* » « *il y a actuellement 50% de chances que je n'ai plus rien après* » (patient 4)

« *je veux continuer à travailler* » (patient 7)

« *je suis même prête à tester de nouvelles choses* » « *qui ne tente rien n'a rien* » (patient 11)

« *on a quand même une menace sur la tête* » (patient 5)

« *Ma grande peur a été [...] je vais me retrouver en fauteuil ?* » « *un gros point d'interrogation concernant l'évolution* » (patient 6)

« *Est-ce que je vais en mourir ? ça va s'aggraver ?* » « *c'est dur, on se demande si on va arriver à la retraite* » (patient 7)

« *toujours l'angoisse de faire une rechute* » « *il y a quand même des flous sur l'avenir* » (patient 14)

« *dans combien de temps je vais récidiver, je ne sais pas, suis-je complètement protégée par les immunosuppresseurs et les corticoïdes ?* » « *c'est l'épée de Damoclès : quand est-ce que ça va repartir ?* » « *très aléatoire* » « *ne pas savoir l'évolution, c'est le plus pénible* » « *tout est incertitude* » (patient 15)

« *Pour l'évolution c'est flou, même pour les neurologues* » « *ce n'est pas très rassurant* » (patient 16)

Concernant les crises : « *je pense que la prochain ne va pas tarder, dans la semaine qui vient* » (patient 9)

5.3.12. Ce qui marque l'espoir

« *ce que j'espère, c'est qu'avec ma greffe...* » (patient 2)

« *j'espère qu'avec le temps [...] Pour la rémission, j'espère mais bon...* » (patient 4)

Concernant la cause de la maladie : « *j'espère vraiment qu'un jour on trouvera* » (patient 4)

« *on s'accroche toujours aux espoirs* » (patient 6)

« *Normalement, il n'y a pas de risque avec ces médicaments puisque c'est le médecin qui me les a donnés, donc j'espère que non !* » (patient 7)

« *normalement à vie, à moins qu'ils trouvent la solution miracle ! Je serais très contente !* » (patient 11)

« *Maintenant, je n'ai pas de symptômes, je n'ai rien, je suis bien, il faut espérer que ça continue !* » « *j'espère juste que ça ne va pas revenir* » (patient 13)

« *ma seule volonté est qu'ils trouvent un vaccin* » (patient 15)

5.3.13. Expressions marquant une acceptation de la pathologie, ou une résignation

« *j'ai l'habitude de ce traitement : ça fait plus de 15 ans que je prends ce même traitement* » « *ce médicament permet de maîtriser parfaitement la pathologie* » « *c'est quelque chose de très supportable* » « *je m'accommode très bien de cette maladie* » « *je maîtrise assez parfaitement cette maladie* » « *pour moi, c'est une vraie habitude* » (patient 2)

« *tout va bien* » (patient 3)

« je vais commencer petit à petit à rencontrer d'autres gens vu que la maladie s'inscrit dans la longueur » (patient 4)

« le point je dirai positif est que c'est une maladie réversible [...] on arrive à vivre à peu près normalement » (patient 5)

« ma myasthénie reste toujours stable » « il faut déjà la connaître (la maladie) et essayer de vivre avec » (patient 6)

« on vit avec de toute façon, ce n'est pas souvent évident mais bon... on fait avec ! » (patient 7)

« maintenant c'est rentré dans les habitudes » (patient 8)

« à part ma myasthénie, je vais très bien » (patient 9)

« de toute façon, on s'habitue à vivre à petite vitesse » (patient 10)

« je suis bien ! » « je me sens bien ! » « je me sens normale » (patient 11)

« je l'ai cette maladie c'est tout » (patient 12)

« Pour moi, ce n'est que du positif car je n'ai plus aucune séquelle ! » « tout va bien » (patient 13)

« un petit cancer de la prostate [...] c'est tombé en même temps que la myasthénie, c'est comme ça... Mais bon il ne faut pas se laisser aller ! » « de toute façon il faut se battre sinon on est foutu » (patient 14)

« le problème c'est qu'on ne se sent pas vraiment malade, surtout au début, et même maintenant je me dis que ce n'est rien comme maladie » (patient 16)

5.3.14. Ce qui marque l'errance diagnostique

« ... mon médecin m'assurait que c'était un manque de magnésium [...] j'ai donc été voir un spécialiste [...] le médecin m'a dit de ne pas m'inquiéter [...] été voir un stomato [...] m'a dit qu'il ne pourrait rien faire et m'a dirigé vers un ORL » (patient 7)

« ça a commencé en 1981 [...] et cela a duré pendant 5 ans. On pensait tous que c'était lié à un problème de vision [...] rien n'a été trouvé et en 1986 [...] c'est ce qui a défini que j'étais atteint de myasthénie » (patient 8)

« J'avais été à l'hôpital [...] un interne a dit que c'était peut être la myasthénie mais le médecin [...] a dit que ce n'était pas ça [...] On m'a ensuite envoyé un autre docteur qui m'a envoyé une interne [...] problème de la parole [...] Après un autre médecin en ville a su diagnostiquer ma myasthénie. » (patient 12)

« épisode de diplopie [...] alors appelé l'ophtalmo [...] m'avait dit que c'était la fatigue [...] copine gastro-entérologue [...] ophtalmo [...] ostéopathe pour des douleurs dorsales [...] appelé un pneumo [...] suis allée voir le cardiologue [...] j'ai posé le diagnostic » (patient 15)

5.3.15. Notions concernant la relation de confiance envers le professionnel de santé

« Si le docteur dit de prendre ça, je prends ça ! » « certains aimeraient peut-être être mieux informés que moi mais moi je fais totalement confiance aux docteurs » « J'ai confiance en lui » (patient 3)

« Normalement, il n'y a pas de risques avec ces médicaments puisque le médecin me les a donnés » (patient 7)

« faire confiance aux médecins, aux spécialistes » « je suis simplement ce que le médecin me dit » (patient 8)

« ça reste la relation patient-médecin avant tout. Il faut que la relation, mais aussi et surtout la confiance, soient bonnes » (patient 10)

« après, je fais confiance à mon neurologue » (patient 16)

5.3.16. Ce qui concerne l'avis vis-à-vis des professionnels de santé

Concernant les médecins anesthésistes de la ville de Grenoble : « eux savaient ce qu'était la myasthénie contrairement à d'autres médecins qui font semblant de savoir. » « comme beaucoup de médecins, il faut leur tirer les vers du nez » (patient 1)

« une maladie qui n'est pas bien connue des médecins en général » (patient 2)

« Le Dr R a bien expliqué [...] le Dr R a expliqué [...] il a pris le temps d'expliquer aux internes. Ca devient rare ! » « c'est lui le patron ! » (patient 3)

« les médecins ne sont pas très très au courant » « je sais que les médecins n'ont pas forcément le temps et ils sont très techniques. » « je m'en rappelle qu'un infirmier venait me voir souvent pour me demander si j'avais mal ou si ça allait : je lui répétais que c'est une maladie où on n'a pas mal... et devoir le répéter souvent devient fatigant ! Surtout dans un service spécialisé ! » « je trouve que la médecine traditionnelle nous donne les médicaments comme ça et Hop ! il faut que ça roule » (patient 4)

« les antihistaminiques [...] le médecin n'a pas voulu m'en prescrire à cause de la myasthénie mais j'en ai pris » « les médecins essayaient de m'expliquer » (patient 5)

« Avant une anesthésie [mon médecin] disait : ‘‘Je ne sais pas ce que je vais lui faire à ma patiente ’’. Quand j'ai entendu ça, je n'étais pas très rassurée » « je lui ai dit ‘‘J'ai la myasthénie’’. Après j'en ai parlé à mon généraliste qui m'a dit que je me faisais des idées. » « le premier neurologue [...] m'a crûment dit que je ne pourrais plus m'occuper de mes enfants [...] faire de grand ménage » « le médecin m'a seulement expliqué que je ne pourrais plus m'occuper de mes gamins [...] c'était très dur » (patient 6)

« mon neurologue privé qui m'a dit : ‘‘Ma pauvre dame, ce n'est pas une petite grippe que vous avez, on ne va pas pouvoir vous guérir.’’ Cette phrase m'est toujours restée en travers de la gorge [...] j'allais le moins possible chez le médecin » « le médecin du travail ne comprend pas non plus » « j'avais été trop bête à attendre toutes ces années

écouter mon neurologue qui me disait que rien n'avait à voir avec la myasthénie » « les médecins comme le Dr B ne prennent pas trop le temps de discuter de toute façon, d'expliquer » « dans le milieu médical, le problème c'est qu'ils ont tellement l'habitude, ils ne pensent pas forcément que les gens ne sont peut être pas au courant » « dans le service, une infirmière m'a demandé [...] c'est quoi exactement comme maladie ? [...] Je ne comprends pas pourquoi elle ne s'est pas renseignée » (patient 7)

Concernant le handicap au quotidien : « impression que ma neurologue ne comprend pas ça » (patient 9)

« les médecins généralistes ont entendu parlé de la myasthénie mais ne connaissent pas grand-chose » (patient 10)

« Dans la mesure où je suis bien canalisée par les médecins et que je suis suivie, qu'ils m'encadrent bien, tout va bien ! » (patient 11)

« il m'a bien averti, c'était très bien » « le neurologue m'a dit tout ce qu'il y avait à dire je pense » (patient 13)

« j'ai fait une infection urinaire mais les médecins n'osent pas trop me donner de traitement » « heureusement que ma neurologue a eu le réflexe de me mettre en réa sinon [...] j'étais mort » « pour expliquer aux urgences, quand on tombe sur un médecin qui ne connaît pas, c'est délicat » « elle a eu de très bons réflexes car même les médecins en réa m'ont dit, au début, qu'ils ne comprenaient pas pourquoi j'étais là car je n'allais pas trop mal ! » (patient 14)

« le neurologue m'avait dit que j'étais foutue » « la formation devrait plutôt être du côté des spécialistes [...] à aucun moment ils n'ont pensé à la myasthénie » (patient 15)

« les médecins m'en ont tellement dit que je m'y perds » (patient 16)

5.3.17. Relevé des notions marquant l'implication (ou non) du patient dans sa pathologie

« j'ai augmenté de moi-même le Mestinson® [...] ce qui a permis de me stabiliser »
« pour moi, je n'allais pas bien » « Mestinson®, 2 ou 3 par jour, selon mes impressions »
« quand j'ai découvert progressivement cette maladie » « j'ai demandé à aller direct en réa car j'avais l'impression de frôler la mort » « chez le dentiste, la dernière fois pour l'anesthésie, je l'ai prévenu des risques » « je les connais car je les ai lues » « Quand je suis passé au Mestinson®, le médecin m'a dit que c'est moi qui devait gérer les doses. »
(patient 1)

« j'ai une bronchite chronique car je fume. Je n'en ai jamais parlé aux médecins mais quand on a 70 ans et qu'on est fumeur, on a automatiquement une bronchite. »
(patient 1)

« Pour Mestinson®, je devrais prendre un à midi mais j'ai arrêté car la plupart du temps, j'oubliais de le prendre. » « quand je verrais le Dr R, je verrais ce qu'il me dira, c'est lui le patron ! » « je crois qu'il ne faut pas trop chercher non plus, ce n'est pas notre travail » « Certains aimeraient peut-être être mieux informés que moi mais moi je fais totalement confiance aux médecins. » (patient 3)

« moi je tape sur 6 mois le temps de tout arrêter » « vu que je n'ai pas voulu commencer tout de suite » « j'essaye de prendre le minimum pour ne pas trop avoir mal au ventre » « je sais qu'il faudrait essayer de moduler en fonction de mon état » « les contre-indications, je n'ai pas trop regardé » « La cortisone, j'avais repoussé un maximum car je ne voulais pas me retrouver avec 13 médicaments par jour » « si je veux des infos, moi je vais sur internet » « je me renseigne un peu partout, je prends tout ce que je peux. »
(patient 4)

« D'autres médicaments sont un peu limites [...] j'évite d'en prendre » « je fais vraiment très attention à ce que je prends » « Lyrica® à la sortie [...] J'ai bien supporté mais je n'ai pas voulu le garder trop longtemps car j'ai vu qu'il y avait beaucoup de contre-indications. » « au début, je ne voulais pas en prendre l'Imurel® » « je lis les notices et les contre-indications » « je fais très attention [...] mais on ne sait pas tout non

plus » « moi-même, j'ai fait beaucoup de recherches sur ma maladie » « les anti-histaminiques [...] le médecin n'a pas voulu m'en prescrire à cause de la myasthénie mais j'en ai pris » « je regarde toujours la notice et j'appelle toujours mon médecin si j'ai un doute. Je vérifie tout le temps les contre-indications. » « j'augmente mes cachets toute seule ou après appel du médecin » (patient 5)

Concernant l'automédication : « je suis très prudente » « je sais qu'il y a des risques » « je sais qu'on n'a pas le droit au Ketek » (patient 6)

« j'étais sûre de mon diagnostic » « j'écoute tout ! » « éventuellement prendre plus de Mytelase® car le Professeur V m'avait dit que [...] je pouvais en prendre un peu plus si besoin » (patient 6)

« si besoin, j'appelle mon médecin et je vois avec lui » (patient 7)

« je suis simplement ce que le médecin me dit » (patient 8)

« Un à 16 heures que je saute souvent car je ne le supporte pas bien » « ce que j'essaye de faire [...] j'essaye de couper [...] comme ça je n'ai pas la dose complète d'un coup » « j'ai arrêté de moi-même le Cortancyl® après... » « surtout parce que je n'y crois pas à ce médicament » « des fois, je prends des risques alors que la neurologue m'avait dit de ne pas forcer » « ce que je devrais faire quand ça va moins bien, c'est [...] Je ne le fais pas, je suis sotte. » (patient 9)

Concernant les crises : « je sens que ma prochaine ne va pas tarder, dans la semaine qui vient » (patient 9)

« j'ai repris les notices, je suis allé sur internet, et je me suis aperçu qu'il y avait une contre-indication » « je suis très sourcilleux à ce qu'on me donne [...] je vérifie » « Mestinon® 60 : je ne le prends que quand je suis en poussée [...] J'ai de temps en temps des poussées [...] mais ça je gère très bien. » « la myasthénie, je gère ça moi-même en fait » « ça reste la relation patient-médecin avant tout. Il faut que la relation mais aussi et surtout la confiance soient bonnes. » (patient 10)

« Dès que j'ai un souci, j'appelle le médecin » « dans la mesure où je suis bien canalisée par les médecins... » (patient 11)

« je suis de toute façon à la lettre ce que me dit le médecin » (patient 12)

« j'ai stressé ma neurologue pour l'arrêter au plus vite car il m'enlève les défenses immunitaires alors que j'en ai justement besoin pour combattre mon cancer. » (patient 14)

« Au point de vue antidépresseurs, on a un peu ramé [...] et enfin on a réussi à trouver l'Effexor® » « on avait un peu zappé le vaccin » « j'ai quand même mis un certain temps avant de poser le diagnostic, comme je suis médecin » « j'ai donc baissé très très vite » « j'avais trop attendu » (patient 15)

« j'ai donc arrêté... c'est vrai que mon médecin ne me l'avait pas trop conseillé ça ! » (patient 16)

5.3.18. Ce qui marque la volonté de connaissance du patient, ou son désir de rester dans l'ignorance

« je ne comprends pas tous ces termes médicaux » « acide folique [...] je ne sais pas si c'est une sorte de vitamine et on ne m'a pas expliqué à quoi ça sert » « je n'ai pas eu le temps de poser des questions » (patient 1)

Concernant le traitement en cours : « si je pouvais le savoir... » « j'aimerais bien savoir tout ça » « les Tégélines® [...] apparemment ça ne fait pas effet longtemps [...] je ne comprend pas pourquoi... » « on ne m'en a jamais parlé » (des effets indésirables et contre-indications » (patient 1)

« on ne m'a pas expliqué l'origine de la maladie » (patient 1)

« comme beaucoup de médecins, il faut leur tirer les vers du nez car on ne dit rien » « il y a de la résistance à l'information » « on ne m'a jamais expliqué pourquoi on changeait les traitements » « il faut réclamer » « je viens d'avoir les résultats [...] mais personne ne m'explique ce que ça signifie » « personne ne m'en a parlé » « j'aimerais qu'on me le dise » (concernant les facteurs d'aggravation et d'amélioration) (patient 1)

Concernant des informations délivrées depuis le diagnostic : « *Non, rien du tout* » (patient 1)

« d'après ce que j'ai cru comprendre... » « d'après ce que j'ai compris » « *je pense que...* » (patient 2)

« *mon premier neurologue m'a bien informé [...] m'a donné tous les documents* » « *j'ai l'impression d'avoir été bien informé dès le départ* » (patient 2)

« je crois » « d'après ce que j'ai pu comprendre » (patient 3)

« *je ne sais pas du tout si le thymus est atteint ou non, car le Dr R n'a pas donné de détails* » « *on m'a fait tout un tas de prises de sang mais on ne m'a jamais dit ce que c'était, pour quoi et quels résultats. Tout est dans le dossier.* » (patient 3)

« *Pour le Comment ça marche, je ne m'amuse pas à lire les trucs* » « *Non, le Dr R ne m'a pas trop expliqué. Il m'a expliqué les risques déjà.* » (patient 3)

« *je crois qu'il ne faut pas trop chercher non plus, ce n'est pas notre travail* » « *certaines aimeraient peut-être être mieux informés que moi mais moi je fais totalement confiance aux docteurs.* » (patient 3)

« *le médecin ne m'a pas encore dit comment il allait faire pour diminuer* » (patient 4)

« *le Mestimon®, je ne sais pas comment ça marche !* » « *Pour l'Imurel® [...] les contre-indications, je n'ai pas trop regardé* » « *Si je veux des infos, je vais sur internet.* » « *je me renseigne un peu partout, je prends tout ce que je peux !* » (patient 4)

« *Aucune brochure ! Des informations... le docteur me parle de l'aspect médicament, traitement, etc mais pas vraiment de l'effet au jour le jour* » (patient 4)

« *j'aurai aimé plus d'infos sur mon opération [...] j'aurais aimé plus d'informations car j'ai aussi eu super mal ensuite [...] j'aurais aimé plus de conseils aussi sur le jour le jour* » (patient 4)

« j'avais été opérée de mon thymus, personne ne m'avait prévenue que j'allais être ensuite intubée » « si on m'avait dit les risques suite à l'opération » (patient 5)

« ne pas avoir peur de dire les conséquences, même si ça fait un peu peur » « avant tout, expliquer, quelque soit la forme » « il faut prévenir » (patient 5)

« on ne comprend pas tout du jour au lendemain » (patient 5)

« on m'a expliqué que comme on m'avait retiré le thymome, je risquais une myasthénie » (patient 6)

« j'écoute tout ! Mais c'est uniquement par l'AFM [...] le neurologue m'a conseillé de prendre contact avec l'AFM » (patient 6)

« toujours à la recherche de bonnes nouvelles » (patient 6)

« je suppose que c'est une myasthénie généralisée car... » (patient 7)

« mon neurologue privé qui m'a dit : 'Ma pauvre dame, ce n'est pas une petite grippe que vous avez, on ne va pas pouvoir vous guérir.' Cette phrase m'est toujours restée en travers de la gorge [...] j'allais le moins possible chez le médecin et je voulais [...] en savoir le moins possible » « au final oui, j'avais besoin d'informations, mais je n'en voulais pas à ce moment-là, c'est compliqué. » (patient 7)

« par les médecins, je n'ai eu que la liste des médicaments déconseillés, sinon je n'ai eu aucune information » « on m'a seulement fait un schéma [...] et c'est tout » « dans le milieu médical, le problème c'est qu'ils ont tellement l'habitude, ils ne pensent pas forcément que les gens ne sont pas au courant » (patient 7)

En prévision d'une cure d'immunoglobulines : « je me suis alors demandée ce que c'était que ça ? Est-ce que c'est dangereux ? On m'a dit [...] ça va aller beaucoup mieux. Je me suis alors dit que pour aller mieux, je devrais faire cobaye, un point c'est tout ! Mais ensuite personne ne m'avait dit que les immunoglobulines ne faisaient pas effet longtemps [...] C'est donc ensuite sur internet que j'ai appris... » (patient 7)

« Au début, j'ai eu pas mal d'informations, surtout par ma nièce » « j'ai été suffisamment informé » (patient 8)

Concernant des connaissances sur les phases d'aggravation : « Non je n'ai jamais eu de grave incident avec cette maladie de toute façon donc je n'en ai pas ressenti le besoin » (patient 8)

« aux dernières nouvelles, d'après le dernier compte-rendu d'hospitalisation, ils vont peut être me refaire un traitement » (patient 9)

« l'Imurel® [...] peut provoquer des cancers, c'est ce qu'on m'a dit à l'hôpital, on ne me l'a pas dit sous ces termes mais j'ai bien compris ! » (patient 9)

« Et après, je ne sais plus, c'est pesant » (patient 9)

Concernant des informations délivrées : « pas plus que ça » « j'ai le carnet myasthénie et j'ai la petite liste de médicaments contre-indiqués qu'on m'a donnés à l'hôpital, trois ans après mon diagnostic quand même... » « oui, j'étais vraiment perdue et c'est vrai qu'on n'a pas toujours les questions sur le moment [...] on n'ose pas toujours demander » (patient 9)

« Moi je n'osais pas poser de questions. Peut être aussi que quelque part je ne voulais pas savoir » (patient 9)

« je ne comprends pas tout mais c'est vrai que ce n'est pas simple de comprendre dans cette maladie » (patient 9)

« un super interne m'a donné les coordonnées de l'AFM » (patient 10)

Concernant des informations données depuis le diagnostic : « Au début oui, je ne sais plus ce que j'en ai fait [...] essentiellement oralement par les médecins » (patient 11)

« M^{me} N, elle est au courant de tout ce qui se passe, et s'il y avait un nouveau traitement, de nouvelles infos, etc, je pense qu'elle me tiendrait au courant » (patient 11)

Concernant des informations données depuis le diagnostic : « *Non, pas particulièrement* » (patient 12)

Concernant un besoin en informations : « *Non, pas besoin* » (patient 12)

« *Mystère... » « je suis de toute façon à la lettre ce que me dit le médecin donc ça ne m'intéresse pas* » (patient 12)

Concernant des informations données depuis le diagnostic : « *Non, moi tout ce que j'ai trouvé, c'est sur internet* » « *c'est des fois douteux ce qu'on trouve sur internet* » (patient 14)

« *maintenant que ça va bien, je suis moins impliqué pour cette maladie* » (patient 14)

« *à la limite, il ne faudrait pas savoir exactement ce qu'ils vont faire* » « *si on m'avait expliqué [...] je ne suis pas sûr que j'aurais accepté* » (patient 14)

« *un petit fascicule qui était très schématique [...] C'est pas mal pour expliquer simplement aux gens* » (patient 15)

« *d'après les comptes-rendus des médecins* » « *je ne sais pas trop* » « *je n'ai pas trop compris* » (patient 16)

« *depuis que je suis sous traitement, je n'ai quasiment plus de symptômes, à part cette semaine, c'est bizarre. Est-ce que c'est parce qu'on diminue la cortisone, je ne sais pas !* » (patient 16)

« *Le médecin m'avait expliqué tout au début mais une heure après, j'avais déjà tout oublié tellement c'est complexe.* » « *mon médecin m'explique toujours au fur et à mesure car j'ai tout le temps des questions* » (patient 16)

« *Avoir plus de renseignements ? oui sur la pathologie car au début, le médecin n'a pas trop pris le temps pour m'expliquer [...] et on ne réalise pas sur le coup* » (patient 16)

« j'aurais aimé plus d'infos sur... » (patient 16)

« *je regarde beaucoup sur internet, chose que je ne devrais pas trop faire* »
(patient 16)

Concernant les besoins en information : « *Qu'ils donnent une brochure ou un truc comme dans la carte où ils expliquent la maladie, mais où ce n'est pas assez détaillé. Je voudrais un truc précis avec pathologie en détail [...] savoir où on peut être pris en charge si on a une poussée* » (patient 16)

« *les médecins m'en ont tellement dit que je m'y perds* » (patient 16)

5.3.19. Ce qui concerne la vie quotidienne

« *l'ennui c'est que ça ne permet pas de vivre normalement, même si B dit que je vis normalement* » « *un état de fatigue qui permet de vivre normalement mais ne permet pas d'avoir d'activités*. » (patient 1)

« *tout va bien* » (patient 3)

« *C'est quand même un très gros chamboulement dans la vie de tous les jours donc il faut [...] s'y adapter*. » (patient 4)

« *on arrive à vivre à peu près normalement* » « *au quotidien, il faut le vivre quand même* » (patient 5)

« *grâce au traitement, j'ai repris une vie presque normale* » « *au final, tant bien que mal, j'ai réussi à tout gérer* » « *c'est une question d'organisation* » (patient 6)

« *il ne faut pas trop avoir peur de la maladie [...] il faut la connaître et essayer de vivre avec* » (patient 6)

En cas d'aggravation : « *Rester couchée et attendre [...] mais [...] j'ai énormément de mal à accepter* » (patient 7)

« on vit avec de toute façon, ce n'est pas souvent évident mais bon... on fait avec »
(patient 7)

« actuellement au niveau loisirs, je ne fais plus grand-chose » (patient 8)

« Loisirs ??... ce que je peux faire maintenant bien sûr : cinéma, marche, lecture... » « les choses toutes bêtes comme se laver les cheveux c'est difficile » (patient 9)

« ce que je ne supporte pas, c'est qu'il n'y a pas de moments où je suis bien »
(patient 9)

« de toute façon, on s'habitue à vivre à petite vitesse » (patient 10)

« je vis à mon rythme et ça me convient » « je me sens normale » « j'ai pris l'habitude de prendre mes médicaments à tels horaires et c'est un rituel » (patient 11)

Concernant les loisirs : « je peux tout faire » « Je ne me prive pas » (patient 14)

« le problème, c'est qu'on ne se sent pas vraiment malade, surtout au début »
(patient 16)

5.3.20. Ce qui concerne l'entourage proche ou non, le regard des autres

« plus difficile pour l'entourage que pour moi » (patient 2)

« Si vous deviez expliquer à quelqu'un votre pathologie, que diriez-vous ? » : « Ca c'est toujours une galère [...] les gens ne comprennent pas vraiment » (patient 4)

« C'est une maladie traître car on ne le voit pas forcément sur la personne et c'est très handicapant » (patient 5)

« Je possède une carte d'invalidité mais je n'ose pas trop m'en servir. Personne ne voit que je suis malade [...] les gens ne comprennent donc pas. » (patient 6)

Lors d'une réunion de patients de l'AFM : « Mon mari découvrait tout, il avait besoin d'informations. » (patient 7)

« le plus dur a été le regard des autres et d'accepter le handicap » (patient 7)

Lors des aggravations : « mon mari a du mal car dans ces moments-là, il se sent incapable de m'aider [...] impuissant devant cette pathologie » (patient 7)

« on a beau se plaindre, c'est tellement fort qu'il faut le vivre, on ne peut pas comprendre » (patient 9)

« mon mari [...] le soir il se retrouve finalement seul [...] Pour moi c'est très lourd ! » « Je me dis que je ne dois plus me plaindre à eux car je fais souffrir mon entourage » « mon enfant de 12 ans en souffre énormément » (patient 9)

« c'est une saloperie, c'est un truc où quand on me voit, on se dit 'Il est en pleine forme ce gaillard'' alors qu'en fait, on ne voit rien du tout. » (patient 10)

5.3.21. En ce qui concerne le contact avec d'autres malades...

« le fait de parler à d'autres personnes atteintes de la même maladie que moi m'a beaucoup aidé » (patient 5)

« j'ai connu quelqu'un qui avait la même maladie que moi. J'en ai donc parlé avec elle, ça m'a bien aidé. » (patient 6)

« Les réunions, c'est bien dans un certain sens [...] ça peut faire très peur. Chacun évolue très différemment. » (patient 6)

Lors d'une réunion de patients AFM : « J'ai pris une sacrée claque ! J'ai appris plein de choses. » « Mon mari découvrait tout, il avait besoin d'informations. » (patient 7)

« Je ne suis pas bien à l'aise avec d'autres patients. » (patient 10)

Discussion

1. Représentativité de l'échantillon

Pour pouvoir exploiter nos résultats, voir s'il est possible notamment de les extrapoler à l'ensemble de la population myasthénique, plusieurs facteurs sont à prendre en considération. Cependant, peu de données existants actuellement sur cette population, toutes ne pourront être comparées. Elles apparaîtront malgré tout dans cette discussion, en vue d'études ultérieures qui pourraient être réalisées sur ce type de patients.

1.1. Mode de recrutement

Nous l'avons vu, étant donné le temps et les moyens impartis, étant donné le caractère rare de la myasthénie mais aussi à cause du secret médical, cette étude est basée sur un échantillon de volontaires (appelé échantillon de convenance) (58). Ceci est source d'un biais dans l'étude. En effet, par cette méthode, certains types de répondants ne sont pas inclus ; on pourra citer par exemple les patients suivis exclusivement par le médecin généraliste ou le patient « exclu » du parcours de soins ou, tout du moins, n'en faisant pas ou plus partie.

Un échantillon ne peut être représentatif qu'en disposant initialement de la liste exhaustive de tous les patients myasthéniques puis en procédant à un tirage au sort. Cette technique est bien sûr inexploitable compte tenu du secret médical. On ne peut donc se baser ici que sur les données des patients pour lesquels un consentement est obtenu et habitants dans la région de l'étudiant. Pour obtenir ensuite un échantillon le plus représentatif possible (échantillon dit « empirique »), il faudrait d'abord pouvoir recueillir toutes les données type sexe, âge actuel, délai depuis le diagnostic, niveau d'études, *etc*, déterminer les patients à interroger pour que l'échantillon représente au mieux l'ensemble de la population myasthénique, d'après les statistiques disponibles. Cependant, cela entraînerait un délai beaucoup plus long et un nombre beaucoup plus réduit de patients.

Les patients ont été recrutés via leur neurologue référent, exerçant dans la région Rhône-Alpes, ou par l'intermédiaire de l'association de patients (et dans un dernier cas par l'intermédiaire d'un parent atteint de la même pathologie). Dans le premier cas, les patients recevaient une lettre de leur neurologue leur expliquant la démarche de cette enquête. Aucun patient ne s'est opposé dans les suites mais tous n'ont pu être joints. Seuls deux patients ont été démarchés directement par leur médecin au cours d'une consultation. Pour les sujets ayant été recrutés par l'AFM, on peut émettre l'hypothèse que ce type de patient est beaucoup plus impliqué dans sa pathologie que les autres, et serait donc mieux informé. Il y aurait alors un possible biais de participation. Cela pourrait alors fausser les résultats concernant l'évaluation des connaissances. Cependant, lors du croisement des résultats entre les deux populations (selon les deux modes de recrutement principaux : neurologue ou AFM), nous n'avons pas observé de différence significative sur les résultats.

Par ailleurs, on peut supposer que les patients recrutés par leur neurologue ont adhéré plus facilement à l'enquête car le recrutement s'est fait dans le cadre du parcours de soins, et a pu mettre plus facilement le patient en confiance. A l'inverse, le recrutement par les membres de l'AFM s'est effectué en dehors de ce parcours. Malgré tout, on peut là encore penser que le patient faisant partie de cette association est plus impliqué dans sa pathologie, dans la recherche et les avancées.

Remarque : Lors de l'inclusion des patients par l'association, il aurait été opportun d'adresser ensuite une lettre à leur neurologue référent pour les informer de leur participation.

1.2. Ages et sexes

1.2.1. Répartition des âges

Des patients de tout âge ont pu être rencontrés. Si on compare la répartition des âges entre notre échantillon et la population générale (59) ; on peut constater qu'il n'est pas représentatif de la population française selon les données 2012 de l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Cependant, cela est lié en grande partie aux caractéristiques de la pathologie, qui se déclare chez l'adulte. Par conséquent, notre population jeune, de moins de 20 ans est nulle. Nous ne disposons, par ailleurs, pas

d'autres études sur la population myasthénique, ne nous permettant donc pas d'y comparer nos résultats. Il est malgré tout clair que notre démarche concernera essentiellement des sujets adultes, d'âges plus ou moins avancés.

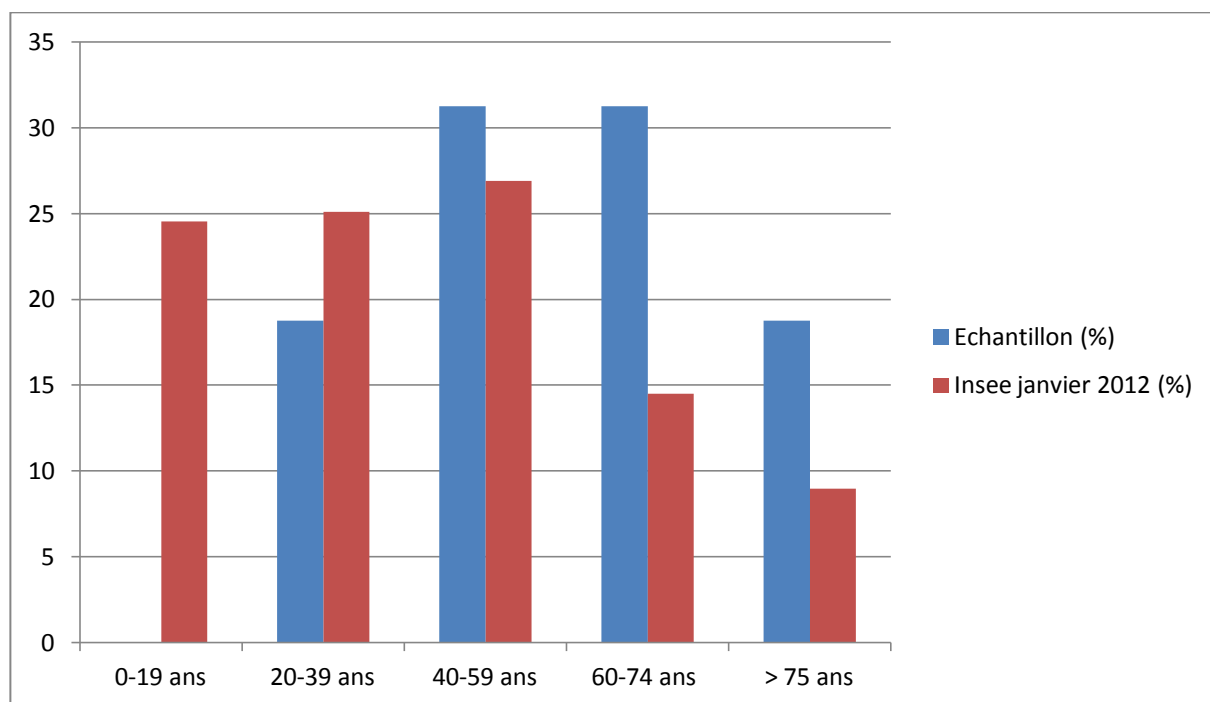


Figure 19: Graphique comparant la répartition des âges dans notre échantillon à celle de la population française (selon les chiffres INSEE 2012 (59))

1.2.2. Sexe

Les patients masculins recrutés dans l'étude ci-présente sont aussi nombreux que les patients de sexe féminins, alors que dans la population générale, les femmes sont majoritaires en nombre si l'on considère les chiffres de l'Institut National Etudes démographiques (INED) 2012 (60). Cependant, cette différence observée peut aussi être liée à la pathologie. Nous ne disposons malheureusement pas de données précises sur la population myasthénique globale, pour y comparer nos données.

	INED 2012 – population française	Echantillon
Hommes	48.4%	50%
Femmes	51.6%	50%

Tableau XXXV: Tableau comparatif de la répartition des sexes entre notre échantillon et la population française (selon les chiffres INED 2012 (60))

Si on étudie maintenant de plus près les *sex ratios* concernant l'âge des patients au diagnostic, on observe bien une tendance inversée entre les deux catégories de population Diagnostic entre 20 et 40 ans et Diagnostic après 50 ans. Cependant, le *ratio* est marqué de façon beaucoup plus prononcé dans notre échantillon.

	Diagnostic entre 20 et 40 ans	Diagnostic après 50 ans
Echantillon d'étude	7 femmes / 0 homme	1 femme / 7 hommes
Données de la littérature	3 femmes / 1 homme	2 femmes / 3 hommes

Tableau XXXVI: Comparaison de la répartition de l'âge au diagnostic et des sexes entre notre échantillon et les données présentes dans la littérature

1.3. Catégories socio-professionnelles

Le recrutement de patients dans le cadre de cette thèse s'est réalisé assez facilement, beaucoup de personnes concernées étant à la retraite ou en invalidité liée à leur pathologie.

La myasthénie auto-immune peut être à l'origine d'un handicap, les symptômes s'accroissant avec la pratique d'une activité en général. Si on compare les derniers chiffres publiés sur les personnes handicapées et leur activité, on observe que l'échantillon étudié ci-présent présente un taux d'inactivité beaucoup plus important (61).

	Population française souffrant d'un handicap	Echantillon
En emploi	65%	30%
Chômeurs	5%	10%
Inactifs (retraité, invalidité et étudiant)	30%	60%

Tableau XXXVII: Tableau comparatif des taux d'activités des populations âgées de 15 à 64 ans entre notre échantillon d'étude et la population française atteinte d'un handicap (chiffres de 2007) (61)

Nous ne disposons pas des taux pour la population myasthénique française. Cette différence peut être liée au fait que les sujets inactifs ont répondu plus facilement à la demande de l'enquête, bénéficiant d'une plus grande disponibilité. Elle pourrait aussi être expliquée en partie par le caractère évolutif de la pathologie au cours d'une même journée, des phases de repos étant fréquemment nécessaire ; le patient myasthénique doit alors généralement pouvoir bénéficier d'une activité adaptée pour ne pas rester inactif.

Si on considère de plus près le type d'emploi (actuel ou passé) des patients inclus, plusieurs patients travaillent ou ont travaillé dans le domaine de la santé (médecin, infirmier, secrétaire médicale, aide médico-psychologique et agent de service hospitalier) alors que dans la population active française, ces métiers ne représentent que 6,58% de la population active. Même si les chiffres officiels concernent la population active alors que les métiers de la santé présents ici concernent des activités actuelles ou passées, la proportion est largement dépassée (62). Même si cela peut être source d'un biais dans l'étude, la comparaison des résultats entre la population exerçant dans le domaine de la santé et le reste de l'échantillon nous montrent que les connaissances moyennes, tous thèmes confondus, sont similaires (connaissances supérieures concernant les phases d'aggravation mais moyennes des connaissances tous thèmes confondus semblables).

Par ailleurs, si on regarde rapidement les activités des patients, on peut remarquer que si cette pathologie peut être invalidante, plus de 50% des patients maintiennent des activités de loisirs, même si celles-ci sont souvent largement adaptées à la pathologie. L'âge du patient entre bien sûr en jeu pour ces activités.

1.4. Contexte médical et thérapeutique de la myasthénie pour l'échantillon

1.4.1. Concernant les pathologies thymiques associées

Dans la littérature, les cas d'hyperplasie thymique sont beaucoup plus fréquents que les myasthénies avec thymome associé. Ce n'est pas le cas dans notre échantillon puisque, pour la population dont le statut thymique est connu, 50% présentent ou ont présenté un thymome alors que l'hyperplasie ne concerne que 14,3% de ces patients. On obtient donc des résultats inverses à ceux constatés dans la littérature, comme nous pouvons le voir succinctement dans le tableau ci-dessous.

De plus, si l'on s'attarde sur les caractéristiques des deux populations distinctes (myasthénie associée à une hyperplasie thymique vs myasthénie associée à une tumeur thymique), on peut là encore observer des divergences par rapport aux données disponibles. Les myasthénies avec hyperplasie concernent majoritairement des hommes avec un diagnostic tardif (50 ans environ) alors qu'elles touchent normalement surtout les femmes jeunes (d'après les données littérature). Les hypertrophies thymiques devraient

concerner une population assez âgée, mais dans notre échantillon, l'âge moyen des patients concernés était de 27,5 ans au moment de l'annonce diagnostique.

	Hyperplasie thymique	Caractéristiques de la population	Thymome	Caractéristiques de la population
Echantillon	14,3%	Moyenne d'âge au diagnostic : 50 ans 5 hommes/2 femmes	50%	Moyenne d'âge au diagnostic : 27,5 ans 0 homme 2 femmes
Données disponibles dans la littérature	50 à 65%	Surtout femme jeune	10 à 20%	Population plus âgée

Tableau XXXVIII: Tableau comparatif de la répartition des pathologies thymiques selon l'âge au diagnostic et le sexe entre l'échantillon et les données de la littérature

1.4.2. Concernant les muscles atteints par la pathologie

Les taux semblent relativement cohérents avec les données de la littérature même si les myasthénies généralisées sont largement majoritaires dans l'échantillon alors qu'elles ne correspondent réellement qu'à 50% des patients myasthéniques. Cependant, il aurait été préférable de disposer du diagnostic médical pour déterminer le type précis de myasthénie (oculaire, généralisée, bulbaire, *etc*) afin de réaliser des statistiques plus fiables.

	Myasthénie oculaire pure	Myasthénie généralisée
Echantillon	6,25%	87,5%
Données de littérature	17%	50%

Tableau XXXIX : Tableau comparatif de la répartition entre myasthénie généralisée et myasthénie oculaire pure entre notre échantillon et les données de la littérature

1.4.3. Concernant les crises myasthéniques

Sur les 16 patients, au moins 25% a vécu une crise myasthénique menaçant le pronostic vital et ayant amené le patient en réanimation. Pour certains des autres patients ayant vécu des crises avec troubles respiratoires et/ou de la déglutition, on ne connaît pas exactement leurs prises en charge. Ce chiffre est assez proche des 20-30% décrits dans la littérature pour la population myasthénique.

Lorsqu'on interroge les patients sur leur dernière cause d'hospitalisation, 25% d'entre elles sont liées à une aggravation de la myasthénie.

1.4.4. Concernant le suivi médical

Tous les patients inclus dans l'étude sont au moins suivis par un neurologue. Le médecin généraliste n'est jamais seul impliqué dans la prise en charge de cette pathologie, pour cet échantillon.

1.4.5. Concernant les traitements

Tous les patients avaient au moins un traitement pour la myasthénie au moment de l'enquête sauf un. Certains patients ont aussi pu parler d'un traitement passé de la myasthénie, qu'ils n'avaient plus au moment de l'interview mais dont ils ont parlé quelque fois (effets indésirables, effet ressenti, *etc*). Ces réponses ont été prises en compte uniquement pour comparer l'ensemble des résultats, et non pour évaluer les connaissances du patient, car pour des raisons de simplification, seuls les traitements actuels ont été pris en compte.

De plus, plus de la moitié des patients ont subi une ablation de thymus : on retrouve donc dans notre échantillon des patients avec ou sans traitement symptomatique, avec ou sans thymectomie, et avec ou sans traitement de fond immunosuppresseur.

Un seul patient n'était donc plus sous traitement au moment de l'enquête, avec absence de signes cliniques : il s'agit d'une rémission. Ce phénomène peut concerner dans la population myasthénique 10 à 20% des patients. Le chiffre retenu dans notre étude (6,25%) ne semble pas correspondre, cependant on peut supposer que les patients en rémission, n'ayant plus de traitement, sont moins impliqués dans leur pathologie, ne font pas ou plus partie de l'association de patients et/ou ne sont suivis que par un médecin généraliste, et ont ainsi été moins facilement contactés.

1.4.6. Concernant les éventuelles pathologies associées

La majorité des patients inclus présentent des pathologies associées.

	Données 2002-2003 (population française) (63)	Echantillon
Patients déclarant au moins un trouble de santé au moment de l'enquête	82,6%	93,75% (15 patients)
Patients déclarant au moins un trouble de santé au moment de l'enquête hors pathologies buccales et oculaires (sans traitement)	Environ 67%	93,75% (15 patients)
Patients déclarant au moins une des maladies chroniques les plus fréquentes (ostéo-articulaire, endocrinienne nutritionnelle et métabolique et cardio-vasculaire)	Environ 20%	43,75% (7 patients)

Tableau XL: Tableau comparatif des pathologies associées entre notre échantillon et la population française (chiffres de 2002-2003)

Les patients inclus dans l'étude présentent des chiffres plus élevés que dans la population générale. Cette différence peut s'expliquer notamment par la répartition des âges et des sexes différentes de la population française (cf ci-dessus) ; en effet, l'âge, le sexe, mais encore la catégorie sociale par exemple influent sur les résultats, comme montré dans l'étude de l'INSEE (63).

1.4.7. Conclusion sur la représentativité de l'échantillon

Si l'on résume l'ensemble des différents paramètres, on peut observer que notre échantillon n'est pas représentatif de la population générale, cela est essentiellement lié à la pathologie. Cependant, il semble aussi peu représentatif de la population myasthénique si l'on se réfère aux données bibliographiques disponibles actuellement. Cela s'explique en grande partie par la méthode de recrutement de l'échantillon.

Les résultats ne seront donc pas généralisables à l'ensemble de la population atteint de myasthénie ; cependant, ils vont nous aider à entrevoir les besoins de ces patients. Cela nous permettra ensuite d'envisager la mise en place d'outils éducatifs et interactifs dans

cette pathologie, qu'il faudra ensuite tester sur un échantillon plus grand, mais surtout plus représentatif de la population myasthénique.

2. Les biais méthodologiques, les limites de l'étude

Nous venons de le voir, l'échantillon sélectionné dans le cadre de notre étude semble peu représentatif de la population générale et de la population myasthénique dans sa globalité. Le biais de recrutement en est la principale cause. Voyons maintenant quels sont les autres biais de cette étude...

2.1. Rencontre et lieu de rendez-vous

2.1.1. Des lieux et situations variés...

Les rendez-vous avec les patients inclus ont eu lieu essentiellement à leur domicile, lieu rassurant, les mettant en confiance. Cependant, une fois installés, les deux sujets n'étaient pas systématiquement seuls lors de l'échange, ce qui a pu être source d'interactions. Il est notamment arrivé que le concubin intervienne lors de l'interview, soit de façon spontanée, soit à la demande du patient lui-même. Même si les seules réponses du patient atteint de la myasthénie étaient prises en compte, cela a pu biaiser la réponse dans certains cas. Autre lieu privilégié, clos et de confiance ayant été exploité, il s'agit des locaux de l'association de patients.

L'un des patients a été rencontré sur son lieu de travail, par manque de disponibilité. Cela a pu impacter sur ses réponses. Cependant, le patient a pris le temps qu'il fallait pour répondre à toutes les questions, prêt à discuter de tous les sujets, et n'a pas été gêné par une tierce personne au cours de l'interview. Le patient a répondu de la même façon que les autres façons, d'après le ressenti de l'enquêteur.

Dernière particularité d'une interview : le dernier patient inclus a été rencontré par webcam interposée. D'après le ressenti de l'enquêteur, cela ne semble là encore pas avoir influé sur les réponses ou la durée de l'interview.

2.1.2. La rencontre...

Le statut de l'enquêteur pourrait influencer sur les réponses du patient, notamment le fait de lui être inconnu ou de ne pas faire partie de son parcours de soins. Le patient pourrait par exemple être plus méfiant et répondre de façon moins spontanée. De plus, le fait d'être présenté comme étudiant en pharmacie a pu orienter davantage certaines réponses sur le médicament, alors qu'il ne s'agit pas nécessairement de sa préoccupation principale. Concernant les inquiétudes du patient, le sujet de la rupture de stock de Mytelase® en 2009 revient par exemple à deux reprises ; s'agit-il d'une inquiétude réelle du patient ou la réponse a-t-elle été biaisée par le statut de professionnel du médicament de l'enquêteur ? De même, les expressions des patients marquant la peur concerne à de multiples reprises le médicament. On peut se demander si l'interrogatoire, réalisé par une autre personne, d'un autre statut et d'une autre profession, aurait abouti à de tels résultats.

2.2. Technique d'entretien

La technique d'interaction directe enquêteur-enquêté présente de nombreux avantages mais peut aussi être source de biais.

2.2.1. Interaction directe : une influence de l'enquêteur ?

Les questions posées ont été préformulées ou reformulées à la demande du patient, limitant l'influence des idées de l'enquêteur sur le patient par exemple. Malgré tout, la question de la neutralité de l'enquêteur reste entière et il est impossible de la mesurer.

Il est cependant possible que l'attitude de l'enquêteur puisse influencer sur les réponses du patient. La relation qui se noue avec le patient, le ressenti réciproque, les caractéristiques physiques ou encore intellectuelles de l'enquêteur sont autant de facteurs qui peuvent influencer les réponses (58). Une enquête sous forme de questionnaire écrit ne présenterait pas ce type de biais mais serait d'un intérêt limité, et apporterait des réponses beaucoup moins riches.

2.2.2. Désirabilité sociale du patient

Les réponses peuvent aussi être sous le joug du besoin pour le patient de donner une bonne image de lui-même et de ses connaissances. Pour limiter cela, il est bien rappelé

au patient, dès le début de l'interview, qu'il faut répondre spontanément et sincèrement, aucun jugement n'étant posé sur ses réponses, ses non-réponses ou ses erreurs. Cependant, lorsque l'on analyse les réponses des patients, l'expression « *d'après ce que j'ai pu/cru comprendre* » peut souligner le besoin pour le patient de bien répondre, de ne pas se tromper.

2.2.3. La restitution : une fidélité stricte respectée ?

Une fois terminée, l'interview était restituée dans son intégralité, de la façon la plus fidèle possible grâce au dictaphone utilisé au cours de la séance ce qui a permis d'éviter les inexactitudes de langage (ce qui nous permettra par la suite une étude du langage) et de retenir toutes les informations reçues. Cependant, n'ont pas été inclus les dires exacts de l'enquêteur, les blancs lors de la discussion, les différentes interruptions liées à l'entourage ou au patient lui-même, certaines expressions ou mimiques du patient qui pourraient nous en apprendre davantage sur son comportement.

2.3. Questionnement

2.3.1. Rappel de certains points : un biais possible

En interrogeant directement le patient, on peut le solliciter tout au long de l'entretien, notamment sur des thèmes qui n'ont pas été abordés spontanément lors des questions ouvertes voire clarifier certaines réponses qui ont été survolées par exemple... Cependant, le fait de vouloir approfondir certains de ces points a pu influencer le patient même si ces thèmes étaient définis au préalable lors de l'élaboration du questionnaire et ont donc été abordés pour tous les patients.

2.3.2. Des questions trop larges ?

Malgré la phase de test des questionnaires, il s'est avéré que certaines questions étaient peu précises pour le patient, amenant à des digressions. Par exemple, concernant la question sur les effets indésirables médicamenteux, sur l'automédication et les effets de type aggravation de myasthénie, il aurait été préférable de poser une question plus précise, plus simple qui aurait plus aiguillé le patient dans sa réponse, notamment « Vous souvenez-vous avoir pris des médicaments qui ont franchement ou vraisemblablement aggravé votre myasthénie ? Si oui, lesquels et de quelle façon ? ».

2.4. Recueil des résultats

2.4.1. Statistiques patients

Pour obtenir des statistiques les plus fidèles possibles, notamment sur la répartition des myasthénies localisées ou généralisées par exemple, il aurait été nécessaire de consulter les dossiers médicaux pour définir le type de myasthénie précis. Ceci pourrait notamment expliquer des statistiques faussées par rapport à la population myasthénique globale avec des myasthénies généralisées en proportion moindre. Cependant, le biais de recrutement est aussi impliqué. En effet, une myasthénie oculaire pure, bien jugulée par un traitement adapté, ne fait plus forcément partie du parcours de soins spécialisé (neurologue) ou d'une association de patients. Cela pourrait donc expliquer une proportion moindre en myasthénies localisées dans notre échantillon.

2.4.2. Biais de mémorisation

La majorité des questions posées font appel aux souvenirs du patient, que ce soit sur les différents médicaments reçus, les effets indésirables vécus, les informations délivrées lors du diagnostic ou encore les caractéristiques de la pathologie. Cela implique donc obligatoirement un biais de mémorisation, omniprésent au cours de l'enquête. Pour atténuer au mieux ce type de biais, il aurait fallu consulter les différents dossiers du patient (dossier médical, dossier pharmaceutique s'il existe, *etc*). Si quelques patients possédaient au moment de l'interview un dossier sur leur pathologie, avec parfois un historique détaillé de la maladie et des différentes étapes depuis le diagnostic, les autres ont pu avoir, pour seul recours, leur mémoire.

2.4.3. Recours aux dossiers médicaux et pharmaceutiques : une solution ?

Le recours aux différents dossiers aurait été d'intérêt majeur, pour lister les derniers antibiotiques pris par le patient par exemple. En effet, le patient ne peut pas donner une liste exhaustive, le biais de mémorisation impliquant qu'il se rappelle essentiellement de ceux qui ont engendrés une iatrogénie. Il en va de même pour les médicaments pris sur prescriptions, susceptibles d'aggraver la myasthénie auto-immune ; si le patient ne possède pas toutes ses anciennes prescriptions lors du rendez-vous, il est impossible d'établir une liste précise. Cependant, l'objet de la thèse concerne les attentes et les besoins des patients ; il serait possible de dédier une thèse à l'étude des médicaments pris par ce type de patients.

Il est aussi entendu qu'on ne pourra pas retrouver l'intégralité des informations dans ces dossiers (prise d'un médicament non mentionnée par le patient, oubli de retranscription de la part du médecin, *etc*).

Ce biais de mémorisation aura un impact mineur sur l'évaluation des connaissances du patient, cependant il pourra amener à des inexactitudes concernant son dossier médical mais aussi concernant les différentes informations qui lui ont été délivrées. On peut rappeler par exemple un patient qui, pour répondre à la question sur la pathologie thymique associée, répond par « *Je pense ...* » et deux autres patients qui ne savent pas répondre à cette question. Ce type d'imprécision peut amener à des erreurs sur les statistiques de notre échantillon notamment qui auraient été minimisées par le recours systématique au dossier médical.

Autre intérêt de cette consultation, il aurait été possible de vérifier mais aussi de comparer les données délivrées par le patient à celles de son dossier médical, pour refléter davantage la maîtrise (ou non) de la pathologie par ce patient. En effet, les statistiques concernant le profil des patients peut être faussé par ce biais de mémorisation ou par des informations erronées données par le patient lui-même. L'étude de la représentativité de l'échantillon serait d'autant plus complète que les dossiers du patient seraient consultés au moment de l'enquête.

Enfin, si ce type de biais possède un impact *a priori* mineur sur l'évaluation des connaissances, il n'en reste pas moins présent malgré tout. Par exemple, concernant les phases d'aggravation, le patient va se souvenir plus facilement du ou des facteurs déclenchants expérimentés et sera plus soucieux d'en déterminer l'origine s'il a (ou s'ils ont) amené à une crise myasthénique ayant mis en jeu le pronostic vital.

2.4.4. Intervenir plus tôt pour limiter ce biais ?

Nous l'avons vu, les réponses des patients vont dépendre pour beaucoup de ce qu'ils ont déjà vécu au cours de l'évolution de leur pathologie, sachant que les patients inclus dans l'étude ont la myasthénie depuis 11 ans en moyenne. Ainsi, si le patient est informé initialement que des infections ou de fortes températures peuvent décompenser une myasthénie, le patient ne citera pas nécessairement cette réponse, et ce d'autant plus

qu'il n'a pas été confronté à cette situation. Cela peut encore accentuer le biais de mémorisation.

Pour mieux voir si les patients sont correctement informés sur les effets indésirables ou phases d'exacerbation par exemple, il faudrait intervenir plus rapidement après le diagnostic. Cela permettrait d'avoir un impact moindre du vécu du patient et permettrait de savoir plus objectivement quelles informations ont été délivrées par les professionnels de santé.

Cependant, lors de l'analyse comparative des résultats, nous avons pu observer qu'il ne semblait pas y avoir de différence significative entre les connaissances des patients dont la pathologie était plutôt récente (moins de 10 ans) et celles des malades ayant une myasthénie depuis plus de 10 ans. Malgré tout, les réponses (donc les connaissances) sont largement influencées par les informations délivrées et par le vécu du patient au cours de la maladie.

2.4.5. Le patient conscient de ce biais

Le biais de mémorisation est d'ailleurs souligné à plusieurs reprises par le patient lorsqu'on analyse de plus près son discours, par la notion d'oubli qui est parfois mentionnée clairement.

Nous l'avons vu plus haut, l'expression « *d'après ce que j'ai pu/cru comprendre* » est récurrente et peut aussi révéler des informations dont le patient n'est pas sûr.

2.4.6. Dénier et biais de mémorisation

En général, les informations sur la pathologie et ses traitements sont essentiellement délivrées au moment ou peu de temps après le diagnostic par les professionnels de santé. Cependant, le déni est une phase logique de l'acceptation de la pathologie qui va venir renforcer le biais de mémorisation. Plusieurs patients de cet échantillon nous font d'ailleurs part de cette phase psychologique difficile, du choc de l'annonce diagnostique, et en sont conscients (« *j'étais dans le déni complet* », « *je me disais que ce n'était pas possible* » « *peut être que quelque part je ne voulais pas en savoir plus* » « *je me faisais du bourrage*

de crâne »). Cela peut d'ailleurs nous montrer que si l'information du patient est nécessaire, le moment où cette information est délivrée est déterminant.

Afin de mieux comprendre l'impact de la phase de déni sur la mémorisation des informations délivrées, et de limiter encore le biais de mémorisation, il aurait été intéressant d'interroger les médecins en charge de ces patients sur les informations données à leurs patients après l'annonce. Cependant, plusieurs patients ont été suivis par différents spécialistes au cours de l'évolution de leur pathologie.

2.5. Analyse des résultats

2.5.1. Questions ouvertes et analyse

En ayant recours à des questions ouvertes, se posait le problème de l'analyse des résultats, beaucoup plus complexe que celle de questions fermées. Cependant, les informations obtenues auraient été beaucoup moins riches et moins propices à l'exploration du vécu, du ressenti et des représentations du patient.

Comme expliqué dans la partie Matériel et Méthodes, nous avons recours à un score pour évaluer les connaissances, pour les apprécier de façon plus objective qu'une simple « appréciation » globale de l'enquêteur.

2.5.2. Le score : une bonne méthode d'évaluation ?

Ce score est délicat à mettre en place, notamment pour certains thèmes qui relèvent essentiellement du vécu du patient et donc de l'ancienneté de la pathologie et de son évolution depuis le diagnostic. Parmi ces thèmes, on relèvera notamment la définition des signes avant-coureurs de crise myasthénique, des facteurs d'aggravation et d'amélioration qui va aussi dépendre du vécu du patient : en a-t-il déjà vécu ? Était-ce une aggravation simple ou une crise ? Quels en étaient les facteurs déclenchants ? Bien sûr, le patient n'expérimente pas systématiquement tous les facteurs d'aggravation, mais il est malgré tout important pour lui de les connaître. De même, l'existence et les signes de surdosage cholinergique seront surtout cités par le myasthénique l'ayant déjà vécu.

Cela entraîne donc un biais de mesure. Pour y remédier, il serait nécessaire de déterminer une autre méthode d'évaluation, plus fiable. Malgré tout, l'évaluation est basée sur de multiples indicateurs, ce qui permet d'approcher la réalité.

Autre question où il est difficile d'évaluer les connaissances du patient : les effets indésirables médicamenteux. En effet, on ne peut pas leur demander de connaître et citer l'ensemble des effets indésirables des traitements en cours. La réponse va dépendre essentiellement là encore du vécu du patient. Il est cependant primordial pour eux d'avoir conscience des effets indésirables graves (qui vont nécessiter un suivi) et des effets indésirables les plus fréquents. Déterminer le score de ce type de connaissance s'avère complexe.

Parmi les autres biais d'analyse, on peut remarquer que si le patient ne parle pas d'un sujet par oubli (volontaire ou non), par confusion ou s'il survole un sujet, le résultat pourra être faussé avec un score plus faible par exemple. Ce biais pourrait être limité en ayant recours à des questions fermées abordant tous les sujets.

2.5.3. Tests de comparaison des moyennes

Pour analyser les différents résultats obtenus et notamment pour comparer différentes catégories de patients, afin de déterminer notamment les facteurs pouvant influencer les connaissances, nous avons eu recours au test de comparaison des moyennes de Student Fischer. Ce test paramétrique est utilisé dans le cadre de petits échantillons et permet de vérifier si, dans deux échantillons indépendants, les moyennes théoriques sont égales. Pour pouvoir l'utiliser, on admet que la variable « connaissances du patient » suit une loi normale dans les deux populations étudiées. Par conséquent, pour limiter le biais de mesure, il aurait été souhaitable de vérifier cette hypothèse.

2.6. Conclusion

On retiendra donc un échantillon peu représentatif de la population myasthénique, essentiellement lié au biais de recrutement, mais aussi la présence d'autres biais dans cette étude qui n'est alors pas généralisable à l'ensemble de la population concernée. En réalisant une thèse centrée sur le patient, avec un questionnement direct et exclusif de

celui-ci, il était prévisible que le biais de mémorisation pouvait prendre une part importante dans cette étude.

Si des solutions existent pour limiter les différents biais, cette enquête va malgré tout nous permettre d'entrevoir des hypothèses de travail, de cerner un peu mieux la population myasthénique et le rôle à jouer pour le pharmacien.

3. Les patients atteints de myasthénie et le bon usage des médicaments

L'objectif de cette thèse était de répondre à la question « Quels sont les besoins des patients atteints de myasthénie ? » mais surtout quel était ou quel pouvait être la place du pharmacien dans cette pathologie. Il était alors primordial de faire le point sur l'utilisation des médicaments chez cette population de patients.

3.1. Les observations...

On a pu voir que la majorité des patients de l'étude avait vécu au moins une hospitalisation dans le cadre d'une aggravation ou d'une crise de myasthénie. Nous savons aussi que ces crises peuvent être liées à différents facteurs, plus ou moins contrôlables, et notamment les médicaments, avec un rôle déterminant à jouer pour le pharmacien dans cette optique.

3.1.1. Le pharmacien : un acteur de proximité

En faisant partie des derniers maillons du parcours de soins, nous sommes des interlocuteurs privilégiés, notamment grâce à notre proximité. Ceci est confirmé par différentes données récoltées au cours de cette enquête.

Si tous les patients interviewés sont suivis au moins par un neurologue, qui est le spécialiste le plus à même de prendre en charge cette pathologie auto-immune, il n'en reste pas moins que les interactions médicamenteuses (tout comme les contre-indications médicamenteuses) prennent une place majeures dans la myasthénie et sont la spécialité du pharmacien.

Ceci est d'autant plus vrai que les patients présentent généralement des pathologies associées, et par conséquent des traitements associés : 75% des patients de l'échantillon présentent des pathologies aiguës ou de longue durée pouvant nécessiter un traitement, avec en moyenne et par patient, prise de 2 médicaments pour la myasthénie et 4 médicaments indiqués dans une pathologie autre.

Pour l'ensemble des maladies rares, une enquête réalisée au Luxembourg avait conclu à une coordination des soins nécessaire, les patients consultant 2 à 4 médecins pour 60% d'entre eux. Dans notre étude, le constat est similaire: les patients consultaient en moyenne 3 médecins autres que le référent pour la myasthénie. Dès lors, le risque d'interactions médicamenteuses est accru. A l'inverse, le patient se rend en général tout le temps dans la même pharmacie ou centralise toutes ses données thérapeutiques via le dossier pharmaceutique. Nous avons alors un rôle central à jouer. Il est en effet ressorti que tous les patients se rendaient et donc se voyaient toujours délivrer les médicaments dans la même pharmacie (deux pharmacies habituelles pour l'un des patients), pour les traitements disponibles en officine de ville.

3.1.2. Le patient myasthénique et l'observance aux traitements

L'observance d'un traitement médicamenteux est dictée par de multiples paramètres (64).

Elle va notamment dépendre des professionnels de santé, de la relation avec le patient qui va pouvoir affecter son état de santé mais aussi son autonomie notamment. Au moins 25% de l'échantillon semble compliant, avec une confiance totale en son médecin. Le sujet est alors passif. Pour tous les autres, il est nécessaire d'obtenir leur adhésion au traitement pour optimiser l'observance. « *Il faut que la relation, mais aussi et surtout la confiance, soient bonnes* » (patient 10).

Deuxième facteur clé dans l'observance thérapeutique, le traitement en lui-même. En effet, le nombre de médicaments et leurs effets indésirables ont un impact non négligeable sur leur prise. Ces facteurs peuvent d'ailleurs souvent entraîner une inobservance intentionnelle. Si l'une des patientes explique avoir « *repoussé un maximum* » car elle ne voulait pas se « *retrouver avec 13 médicaments par jour* »,

plusieurs patients nous font part de la crainte des effets indésirables, ayant parfois amené au report du traitement (« *je n'ai pas voulu commencer tout de suite* » « *au début je ne voulais pas prendre l'Imurel* » « *j'ai eu très peur des médicaments* » « *j'ai quand même peur des médicaments* » « *l'Imurel ça me fait très peur* »). A plusieurs reprises malgré tout, le patient exprime son regret de ne pas avoir commencé plus tôt ces traitements. On peut alors se demander si le patient a été correctement informé des effets indésirables majeurs, du suivi associé pour les prévenir ou les minimiser, *etc.*

Enfin, le patient est bien sûr acteur principal dans l'observance. S'il est admis que l'âge, les facteurs psychologiques ou encore sociologiques (isolement, éducation, par exemple) sont en jeu, les représentations du patient, concernant les médicaments voire l'ensemble du système de soins ont un retentissement capital sur son adhésion au traitement. La perception de l'efficacité des traitements, de leurs risques, de leur implication dans la prise en charge peut largement influencer sur cette dernière. Les connaissances du traitement et de la pathologie, étudiées dans cette thèse, ont aussi une influence plus ou moins importante sur l'observance, d'où l'enjeu de l'éducation thérapeutique...

Dans le discours des patients, nous avons pu le voir, la peur du médicament revient régulièrement. Impliqué dans sa prise en charge dans la majorité des cas et alerté des nombreuses contre-indications médicamenteuses dans la myasthénie, le contrôle des différents médicaments prescrits revient régulièrement (« *je fais vraiment très attention à ce que je prends* » « *je regarde toujours la notice et j'appelle toujours mon médecin si j'ai un doute* » « *je vérifie tout le temps les contre-indications* » « *j'ai repris les notices* » « *je vérifie* »).

3.1.3. Le patient myasthénique : un acteur de santé souvent impliqué dans sa pathologie et sa prise en charge

Comme dans la plupart des pathologies chroniques, un patient correctement informé et actif dans sa pathologie est un patient mieux pris en charge, d'où le développement des programmes d'éducation thérapeutique. La myasthénie est d'autant plus concernée qu'elle ne possède actuellement pas de traitement curatif. Le traitement

symptomatique peut être adapté en fonction des symptômes, des activités physiques réalisées ou prévues par exemple.

Près de la moitié des patients expliquent, au cours des interviews, adapter les posologies en fonction de leurs symptômes ou de leur état, voire en cas d'aggravation, avec accord préalable de leur médecin (*« selon mes impressions » « la myasthénie je gère ça moi-même en fait »...*). D'autres patients semblent cependant prendre un peu plus de liberté (*« j'ai arrêté de moi-même le Cortancyl... » « mon médecin ne me l'avait pas trop conseillé ça »*) ce qui peut amener à un déséquilibre de la pathologie ou à une iatrogénie médicamenteuse, notamment en cas de sevrage brutal de corticoïdes. Il est donc important d'impliquer le patient mais d'en fixer les limites, le prévenant notamment des risques encourus.

Le patient peut aussi être « actif », d'une manière plus indirecte, concernant la thérapeutique, notamment :

- en surveillant les différentes prescriptions qui lui sont faites (*« je lis les notices et les contre-indications » « je vérifie tout le temps »*)
- en surveillant et en limitant toute automédication (*« D'autres médicaments sont un peu limites... j'évite d'en prendre » « je suis très prudente » « je ne m'aventure pas là dedans, je sais qu'il y a des risques » « j'ai tellement d'interdits avec cette maladie »*)
- en informant les professionnels de santé de sa pathologie (*« je l'ai prévenu des risques »*) et en transmettant la liste de médicaments contre-indiqués par exemple (pharmacien, dentiste, anesthésiste, etc).

Nous le verrons plus tard, mais le fait pour le patient de connaître et reconnaître les symptômes d'aggravation en fait aussi partie (*« je sens que ma prochaine [crise] ne va pas tarder »*)

A l'inverse, on retrouve des patients plutôt passifs dans 25% des cas dans cet échantillon environ (*« c'est lui le patron » « ce n'est pas notre travail » « je fais totalement confiance » « je suis simplement ce que le médecin me dit » « je suis de toute façon à la lettre ce que me dit le médecin »*). La confiance envers le professionnel de santé est

beaucoup plus marquée chez ces patients ; pour les autres, la prise en charge de la maladie repose avant tout sur une relation, un échange réciproque médecin-patient, comme a pu le remarquer clairement un patient (*« ça reste la relation patient-médecin avant tout. Il faut que la relation, mais aussi et surtout la confiance, soient bonnes »*)

3.2. Concernant les interactions médicamenteuses sur prescriptions

Sur les 16 ordonnances en cours étudiées, 28 interactions médicamenteuses ont été détectées. Parmi elles, 14,3% sont susceptibles d'aggraver la myasthénie du patient de façon indirecte (interaction concernant l'absorption et/ou antagonisme d'effet). Il est du ressort du pharmacien de s'assurer que ces interactions sont surveillées par le médecin mais aussi par le patient.

L'un des patients s'est, malgré tout, vu délivré plusieurs fois l'association allopurinol-azathioprine, formellement contre-indiquée avant de se rendre compte, par lui-même, de cette interaction qui a été à l'origine d'une anémie massive. Dans le cadre de ces associations contre-indiquées, il est nécessaire pour le pharmacien de contacter le ou les médecins concernés pour confirmer l'intérêt de cette association après avoir évalué la balance bénéfices-risques, puis, si l'association est maintenue, d'alerter le patient sur la nécessité d'un suivi biologique régulier.

Les conseils du pharmacien peuvent aussi prendre une part importante pour optimiser l'effet du traitement de la myasthénie. Voyons quelques exemples que l'on peut retrouver dans les ordonnances des patients de l'étude :

- Anticholinestérasique/ médicament atropinique : l'antagonisme d'effet possible va susciter des précautions au moment de l'introduction et au moment de l'arrêt du traitement à action atropinique (traitement de plus courte durée que le traitement symptomatique de la myasthénie en règle générale). A cause de cette interaction, l'arrêt brutal d'un traitement atropinique peut alors précipiter une crise cholinergique. Le pharmacien peut donc en avertir le patient.
- Inhibiteurs de la pompe à protons / MMF : Le traitement anti-ulcéreux pouvant abaisser la biodisponibilité de Cellcept®, il est nécessaire d'en tenir compte là encore lors de l'introduction et de l'arrêt de l'anti-ulcéreux.

- Pansements digestifs et adsorbants intestinaux/ traitements *per os* notamment à marge thérapeutique étroite (tels que les immunosuppresseurs) : les moments de prise doivent impérativement être précisés au patient (distance d'au moins deux heures entre les prises des deux médicaments)

L'absence de traitement curatif pour cette pathologie rend ces conseils d'autant plus importants pour améliorer la qualité de vie du patient concerné.

3.3. Concernant les contre-indications physiopathologiques (sur prescriptions)

La liste est longue, comme nous l'avons vu et ne cesse de s'allonger, de nouveaux médicaments faisant leur apparition sur le marché, et d'autres, plus anciens, étant prescrits à tâtons chez le sujet myasthénique, pouvant alors exacerber les symptômes de la maladie. On ne peut malgré tout pas exclure de l'arsenal thérapeutique l'ensemble de ces traitements pour la prise en charge des pathologies associées.

Faisons d'abord le point avec l'ensemble des médicaments pris sur ordonnance par les patients au moment de l'enquête. Plus d'un tiers (6/16 patients) prenait au moins un des ces médicaments contre-indiqués ou fortement déconseillé sur prescription médicale. Quand on questionne le patient sur les effets indésirables des traitements, aucun d'entre eux ne rapporte d'aggravation *a priori*. Cela montre bien que ces médicaments sont, certes à risque, mais peuvent souvent être administrés au patient, avec précaution.

Lorsque l'on questionne les patients sur la prise de médicaments ayant aggravé leur pathologie neuromusculaire, 5 médicaments sont mis en cause pour 3 patients au total soit près de 19% de l'échantillon. Quatre de ces médicaments ont pu être nommés par le patient, un est inconnu et aurait peut être nécessité la consultation des dossiers médicaux et/ou pharmaceutiques du patient pour l'identifier. Les médicaments identifiés à l'origine des aggravations sont connus depuis longtemps pour pouvoir décompenser la myasthénie, sauf le Ketek® dont la précaution d'emploi dans la myasthénie est apparue dans les RCP en 2003 (65).

A l'image de ce que l'on retrouve dans la littérature, ce sont surtout des antibiotiques à l'origine de ces décompensations. Leur prescription en aigu et la multitude des molécules pouvant interagir avec la pathologie en font la classe médicamenteuse la plus à risque dans la myasthénie.

La liste la plus exhaustive possible a d'ailleurs été réalisée avec chaque patient au cours de l'interview pour déterminer les derniers antibiotiques prescrits. Même si cette liste est loin d'être complète comme nous l'avons vu dans les différents biais, environ 1 patient sur 3 (31,25% des patients) a pris, sur ordonnance, un antibiotique contre-indiqué dans la myasthénie et/ou pouvant l'aggraver (donc déconseillé). Parmi eux, 2 patients (12,5% de l'échantillon) ont subi une aggravation de leur état clinique.

Une grande précaution doit donc être prise avec les antibiotiques : le pharmacien doit être vigilant lors de leur délivrance. Le patient devant être averti ou ayant déjà vécu des aggravations d'origine iatrogène, il doit lui aussi rester attentif. S'il devient de plus en plus évident de nos jours que le patient est un acteur de santé à part entière, il faut malgré tout lutter contre la mauvaise observance comme ça a été le cas de 2 patients qui ont décidé de ne pas prendre l'antibiotique prescrit. Le pharmacien comme le médecin prescripteur vont alors avoir un rôle actif à jouer pour limiter ce type d'erreurs intentionnelles. Ceci est d'autant plus important qu'il s'agissait d'un traitement antibiotique chez un patient immunodéprimé comme c'est le cas chez le sujet myasthénique en général. Il faut lutter contre la non-observance en informant, en encourageant une surveillance et en rassurant le patient si besoin (64).

Autre grande classe médicamenteuse à risque chez le sujet myasthénique, le problème des anesthésiques ressort souvent dans le discours des patients. Parmi les patients interrogés, quasiment 94% (15/16 patients) a vécu au moins une anesthésie locale et/ou générale depuis le diagnostic de la pathologie, que ce soit dans le cadre d'une thymectomie ou autre. Les suites d'anesthésie ont été difficiles pour environ 27% d'entre eux avec des difficultés de récupération (fatigue intense) voire des troubles respiratoires menaçant le pronostic vital. Cette classe médicamenteuse est à risque mais ne concerne que très peu le pharmacien, qu'il soit en milieu hospitalier ou ambulatoire. La vigilance concernant ces médicaments est donc du ressort quasi exclusif des médecins. La peur liée à l'usage

d'anesthésiques chez le patient revient à au moins deux reprises dans leur discours (« *j'appréhende beaucoup* » « *c'est toujours un stress de plus* »).

3.4. Le patient myasthénique et sa relation à l'automédication

Nombreux sont maintenant les médicaments disponibles sans ordonnance voire en libre accès et, en parallèle, nombreux sont les médicaments à risque dans la myasthénie comme nous l'avons vu. L'automédication a aussi tendance à se développer, les chiffres de 2012 s'élèvent à environ 90% de la population, qu'elle soit saine ou malade (56) avec un conseil pharmaceutique requis dans deux cas sur trois environ. Dans notre échantillon, ce chiffre est évalué à 81,25% donc assez proche de la population générale.

Preuve que les patients atteints de myasthénie sont avertis des risques, le niveau d'automédication y est cependant très faible. Lorsqu'on les interroge sur la prise de médicaments en dehors des prescriptions, la plupart affirme leur grande vigilance quant aux médicaments, beaucoup étant contre-indiqués : « *je ne m'aventure pas là-dedans, je sais qu'il y a des risques* », « *j'ai tellement d'interdits avec cette maladie* » ou encore « *je n'ai pas le droit à grand-chose de toute façon* ».

La prise de médicament hors ordonnance va surtout concerner des antalgiques tels que paracétamol et ibuprofène, des pastilles antiseptiques pour maux de gorge ou l'antispasmodique phloroglucinol.

Parmi les médicaments déconseillés et en vente libre, aucun n'a *a priori* été pris par un patient de l'échantillon.

Cependant, le biais de mémorisation peut bien entendu, fausser ce résultat. Mais il est aussi entendu qu'en ayant eu recours au dossier pharmaceutique (s'il existait) et au dossier médical, la liste exhaustive de tous les médicaments ayant été pris par le patient aurait été inaccessible, d'autant plus que les médicaments n'ont pas provoqué d'aggravation de la pathologie ou d'effet indésirable marquant.

Remarque : pour s'approcher d'une liste exhaustive, il aurait été possible de visiter la « pharmacie familiale » du patient, sachant que les entretiens étaient le plus souvent réalisés au domicile du patient.

3.5. Myasthénie et médicaments à risque

Nous avons pu le voir, de très nombreux médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés dans la myasthénie auto-immune. Cependant, l'arsenal thérapeutique ne s'avère pas si réduit mais nécessite une grande vigilance, que ce soit de la part du médecin (prescription en fonction de l'état clinique, évaluation de la balance bénéfices-risques, orientation vers une molécule d'une famille moins à risque, *etc*), du pharmacien (mise en place et consultation du dossier pharmaceutique, suivi du patient, connaissance de la pathologie pour mieux évaluer les contre-indications, repérage et gestion des interactions médicamenteuses) mais aussi du patient, réel acteur de santé (sensibilisé à l'automédication, informé des professionnels sur la pathologie, *etc*)

Pour améliorer cette prise en charge, il est nécessaire de définir de façon précise l'ensemble des médicaments à risque dans la myasthénie. Les listes disponibles actuellement ne sont pas exhaustives (notamment la liste de la carte officielle de myasthénie), de multiples sites sur Internet délivrent des informations erronées ou non mises à jour. Il est donc nécessaire de mettre à disposition un document officiel, régulièrement mis à jour. Même en consultant des documents de référence tels que les RCP et le Thesaurus, il peut s'avérer difficile de s'y retrouver pour le clinicien ou le pharmacien, puisqu'on peut parfois, par exemple, relever des discordances. Au sein d'une même famille de molécules, la même molécule sous deux voies d'administration systémique ou deux molécules de la même famille par la même voie d'administration ne sont pas toujours porteuses des mêmes précautions d'emploi par exemple. L'un des problèmes est que le mécanisme d'interaction ou à l'origine de la contre-indication est flou ; il y a d'ailleurs un manque de recherche de ce côté-là aussi.

Ainsi, la mise à disposition d'une liste officielle et mise à jour pourrait permettre, entre autre, de réduire le nombre de crises myasthéniques d'origine iatrogène et donc de réduire la morbidité liée à la pathologie. Cette liste pourrait permettre, au clinicien, de prescrire les médicaments à risque en connaissance de cause, et de peser de façon plus

adaptée la balance bénéfices-risques, mais aussi au pharmacien de mieux gérer les validations d'ordonnances chez ces patients. Pour mieux gérer les interactions, il serait aussi préférable de déterminer le mécanisme d'interaction. La généralisation du Dossier Pharmaceutique s'avérera une arme de premier choix pour détecter les interactions médicamenteuses.

Concernant l'automédication, nous l'avons vu, le patient myasthénique semble bien sensibilisé sur ce point et n'y a que recours de façon très modérée. Mais la vigilance reste de mise.

4. Quels sont les besoins en termes d'informations et d'éducation du patient ?

Voyons maintenant plus en détail les besoins en terme d'information exprimés par le patient, et voyons notamment si le médicament fait partie de ces préoccupations...

4.1. Connaissances et représentations des patients

Evaluer les connaissances détenues par les patients va nous permettre de cibler les points qui peuvent entraver une prise en charge optimale de la pathologie. Des connaissances sont en effet nécessaires pour gérer la pathologie au quotidien, maîtriser les traitements et leurs effets, prendre en charge une aggravation des symptômes, *etc.* Car nous l'avons vu, le patient prend une part importante dans sa propre prise en charge. Il s'agit donc ici d'évaluer les besoins du patient mais qui ne sont pas toujours formulés de façon explicite...

4.1.1. Concernant la pathologie : connaissances, représentations et ressenti

4.1.1.1. Une évolution aléatoire au centre des préoccupations

Le mécanisme de la pathologie est globalement mal connu des patients inclus dans l'étude avec 53% de connaissances. Sur l'échantillon, 5 patients sont incapables de citer l'implication des anticorps et/ou de la JNM.

Cependant, les patients sont assez concernés par l'origine de cette pathologie (81,3% de connaissances). La moitié des patients mentionnent l'origine auto-immune de la maladie et/ou un facteur déclenchant indéterminé. Parmi les causes envisagées dans la littérature, les patients citent surtout le stress ou un choc émotionnel (cause affective) et, pour deux patients, un terrain familial auto-immun. Parmi les autres facteurs mis en cause par nos patients mais non retrouvés dans la littérature officielle, on retrouve le vaccin contre l'hépatite B pour un patient, une cause alimentaire pour un autre. Aucun patient ne semble décrire une myasthénie auto-immune iatrogène.

L'évolution de la pathologie est, de même, loin d'être ignorée de nos enquêtés (87,5%) avec une guérison rare voire inexistante et une évolution par phases d'aggravation, plus ou moins fréquentes en fonction des cas. Seuls deux patients ne savent pas déterminer l'avenir de leur pathologie. Deux patients nous parlent des rémissions possibles, tout en insistant sur le caractère rare de celles-ci.

Lorsque l'on étudie plus en détail le discours des patients, si leurs craintes, leurs inquiétudes s'attardent à de nombreuses reprises sur le médicament comme nous l'avons vu, c'est malgré tout l'évolution, l'avenir plus ou moins proche, qui semble angoisser le plus les patients même si l'un d'eux recommanderait de « *ne pas avoir peur de la maladie* ». Pour plusieurs patients en effet, l'avenir semble très incertain, avec des crises le plus souvent imprévisibles. Le « *flou* » de l'avenir fait redouter aux malades le handicap voire la mort.

Est-ce que « *je vais me retrouver en fauteuil ?* », il y a un « *gros point d'interrogation concernant l'évolution* », « *je me demande comment va être l'avenir ?* », « *est-ce que je vais en mourir ?* » sont autant de questions retrouvées dans les interviews.

L'évolution de la pathologie avec des phases d'aggravation pèse aussi beaucoup sur eux : « *une menace sur la tête* » « *toujours l'angoisse de faire une rechute* » « *dans combien de temps je vais récidiver, je ne sais pas* » « *c'est l'épée de Damoclès : quand est-ce que ça va repartir ?* ».

Pour d'autres par contre, le futur apparaît plus positif : certains patients nous parlent d'un arrêt envisagé des traitements médicamenteux, d'amélioration voire de rémissions

possibles de la pathologie, la volonté de conserver une vie sociale et/ou une activité professionnelle adaptée et la volonté de voir la recherche avancer et d'y contribuer si besoin.

Si les connaissances sur ce thème paraissent futiles aux yeux de certains patients, elles permettent de mieux appréhender la prise en charge de la maladie, notamment thérapeutique. Les connaissances notamment concernant l'évolution sont indispensables pour obtenir l'adhésion du patient aux traitements. En effet, le patient doit être prévenu que dans la majorité des cas, le traitement symptomatique reste à vie, sauf rémissions, et que le traitement immunosuppresseur ne possède pas un effet curatif *a priori*.

4.1.1.2. *La pathologie vue par le patient : une maladie source de handicaps*

Concernant la représentation de la pathologie par les patients, plusieurs soulignent le caractère invalidant de cette maladie, tant par sa symptomatologie que par son évolution imprévisible et extrêmement variable. Le patient en vient même, dans deux cas, à se qualifier de « *légume* » pour décrire son état physique.

Autre aspect handicapant de cette pathologie pour les patients, le fait qu'elle soit invisible peut leur poser problème quant au regard des autres : « *c'est une maladie traître car on ne la voit pas forcément sur la personne* » « *personne ne voit que je suis malade* », « *le plus dur a été le regard des autres* ».

Quand certains patients la définissent comme une « *maladie grave* », « *pénible, capricieuse* » voire d'une « *saloperie* », d'autres la considèrent « *supportable* ». Certains patients soulignent la non-curabilité de cette maladie : « *j'aurais préféré une maladie contre laquelle je puisse me battre* » ...

Par ailleurs, comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, la myasthénie auto-immune est en théorie une pathologie exempte de douleurs, comme le confirment certains patients. Cependant, d'autres affirment avoir des douleurs associées (3 patients) et se retrouvent confrontés à la théorie et aux médecins selon lesquels ces douleurs n'auraient rien à voir avec cette maladie. D'où la réponse d'un patient : « *vous avez la théorie, moi la*

pratique ! ». Cela peut alors entraîner une perte de confiance envers le professionnel ; le patient risque en effet de ne plus confier ses différents symptômes, ce qui peut alors altérer l'observance et la prise en charge.

4.1.1.3. *Du diagnostic à l'acceptation de la pathologie*

Nous l'avons vu plus haut, au moment du diagnostic d'une pathologie chronique, le patient doit accepter ce changement d'état.

Si le diagnostic, la façon dont il a été annoncé et la relation médecin-patient peuvent largement impacter sur la prise en charge médicale, plusieurs patients nous font part de la phase de déni à laquelle ils ont dû faire face dans les premiers temps : *« j'étais dans le déni complet à ce moment-là » « j'avais déjà la maladie mais je me disais que ce n'était pas possible » « au début, je me disais que je n'avais rien du tout »*.

Enfin, après plusieurs années en général, le patient peut arriver à une acceptation de la maladie (*« je vais commencer petit à petit à rencontrer d'autres gens vu que la maladie s'inscrit dans la longueur »*). C'est le cas pour la quasi-totalité de l'échantillon interrogé dans cette étude, qui l'exprime de différentes manières, du *« je vais très bien »* à *« c'est rentré dans les habitudes »*. Pour certains, on ressent plutôt une résignation : *« de toute façon, on s'habitue à vivre à petite vitesse » « on vit avec de toute façon [...] on fait avec ! »* ou encore *« je l'ai cette maladie c'est tout »*. Certains semblent plus combattifs (*« il ne faut pas se laisser aller [...] de toute façon il faut se battre sinon on est foutu ! »*) alors que d'autres semblent encore en phase de déni au moment de l'interview (*« et même maintenant je me dis que ce n'est rien comme maladie »*).

4.1.2. **Concernant la prise en charge thérapeutique**

Le rôle du pharmacien est ici majeur et, nous l'avons vu rapidement, les connaissances des patients sur les traitements sont en lien étroit avec l'observance et le comportement du patient vis-à-vis de ceux-ci. Il est donc important d'évaluer ces connaissances pour entrevoir la mise en place d'une ETP adaptée.

Les patients ont été questionnés sur leurs traitements en cours indiqués dans la myasthénie. L'un des patients, en rémission, n'étant plus traité, l'échantillon est ici réduit à 15 patients.

Contrairement aux connaissances sur la pathologie en elle-même, celles-ci vont largement dépendre du vécu du patient, l'enquête étant réalisée en général à distance de l'introduction du ou des médicaments. En effet, les réponses vont dépendre des effets indésirables expérimentés depuis l'introduction, de la durée depuis l'initiation du traitement, *etc.* Elles ne vont donc pas être uniquement en relation avec ce qui a été « enseigné » au patient par l'association de patients et/ou le professionnel de santé par exemple.

Cependant, on peut estimer que même si certains effets indésirables par exemple n'ont jamais été vécu, il est indispensable d'avoir connaissances de certains (les plus fréquents et les effets indésirables graves, les signes de surdosage, le sevrage, *etc.*)

4.1.2.1. Les traitements dans l'ensemble...

L'identification des traitements prescrits pour la myasthénie par nos patients ne pose pas de problème.

Les modalités de prise semblent assez bien connues des patients (86,7% de connaissances pour l'échantillon), notamment la prise des corticoïdes le matin, avec un repas, et la répartition des prises du traitement symptomatique au cours de la journée.

Part un peu plus mystérieuse pour les patients, un peu plus de 25% ignore la durée prévue des traitements en cours.

Enfin, les suivis imposés par les traitements au long cours notamment et le fonctionnement des médicaments indiqués dans la myasthénie ne semblent connus que pour environ un tiers de l'échantillon.

Quelles peuvent être les répercussions de connaissances partielles voire nulles sur ces thèmes ? Le fait pour le patient de savoir quelle est la durée prévue des traitements, de savoir différencier le traitement de fond du traitement symptomatique, d'avoir un suivi

biologique et/ou thérapeutique adapté ou encore de connaître les modalités de prise au cours d'une journée pour s'adapter en cas de besoin, va avoir un impact important sur l'observance du patient, sur la maîtrise de l'iatrogénie médicamenteuse voire sur la survenue de phases d'aggravation et a donc un impact majeur sur la qualité de vie du patient puisque, comme l'étude thaïlandaise nous l'a montré, la qualité de vie des patients souffrant d'effets indésirables médicamenteux est moindre.

4.1.2.2. La corticothérapie

Traitement de fond de première ligne, 14 patients de l'échantillon ont eu ou ont toujours actuellement un traitement par corticothérapie.

Les modalités de sevrage ne sont pas mentionnées par la quasi moitié de l'échantillon concerné lorsqu'on les questionne sur les risques en cas d'arrêt pour les traitements prescrits dans leur pathologie auto-immune. Un des patients avoue même avoir déjà stoppé brutalement, et sans avis médical, ce traitement. Un autre explique avoir vécu une désescalade thérapeutique trop rapide, sous contrôle du médecin. L'insuffisance surrénalienne aiguë pouvant menacer le pronostic vital, il est primordial d'informer les patients sur ce risque. Même si le risque encouru ne doit pas être forcément connu du patient, il faut qu'il ait conscience d'un danger en cas d'arrêt trop rapide.

Très peu de patients connaissent ou mentionnent les règles hygiéno-diététiques associées à la corticothérapie (moins d'un tiers). Il en est de même pour le risque infectieux associé à cet immunosuppresseur (moins d'un tiers aussi).

Par contre, des effets indésirables sont souvent rapportés sous corticoïdes. Parmi les effets indésirables fréquents des corticoïdes au long cours, on remarque que moins de 50% de la population interrogée semble prévenue du risque ostéoporotique, ce qui est beaucoup trop faible. On notera d'ailleurs que plus de 50% des patients actuellement sous corticothérapie au long cours ne présentent pas sur leur ordonnance une association calcium-vitamine D en prévention... Les douleurs gastriques à type d'ulcère semblent aussi concerner une moitié de cet échantillon. Concernant finalement les principaux effets indésirables, ils sont identifiés dans environ 50% des cas seulement... Parmi les autres effets indésirables les plus mentionnés, on retrouve les désordres psychologiques ainsi que

la rétention d'eau associée à une prise de poids. Les effets métaboliques et hydro-électrolytiques semblent *a priori* méconnus, hormis la rétention d'eau, qui a un effet clinique visible sur le patient et qui peut donc le gêner.

4.1.2.3. *Les autres immunosuppresseurs au long cours*

La moitié de l'échantillon était concernée au moment de l'enquête.

Tout comme pour la corticothérapie, le risque infectieux associé est très peu mentionné (à peine plus d'un tiers).

Plus de la moitié des patients citent des effets indésirables pour ces traitements, notamment les principaux à savoir troubles hématologiques et/ou dermatologiques et un risque cancéreux accru. Cependant, ces risques ne sont pas assez connus (ou cités) par le patient, avec citation des deux grands effets indésirables par seulement 3 patients sur 8.

4.1.2.4. *Les anticholinestérasiques*

14 patients étaient concernés lors du déroulement de l'enquête. Les effets indésirables sont cités par quasiment 75% de cet échantillon (crampes, hypersécrétions, douleurs abdominales, *etc*).

L'un des grands risques avec ce type de traitement est le surdosage, dont les signes sont proches de ceux d'une aggravation de myasthénie. Moins de la moitié des patients semblent avoir connaissance de ce risque. Quelle peut être la répercussion de cette ignorance ? En cas d'aggravation des symptômes et dans le cadre de l'implication du patient dans sa pathologie, ce dernier peut être amené à augmenter la posologie du traitement symptomatique, avant même de contacter le médecin. Cependant, les signes d'une crise cholinergique sont proches de ceux d'une crise myasthénique avec menace du pronostic vital en cas d'hausse de posologie de l'anticholinestérasique.

On estime au final dans cette enquête à environ 57% les connaissances concernant le traitement par anticholinestérasique et ses effets indésirables.

Si, contrairement aux corticoïdes, un arrêt brutal du traitement ne menace pas le pronostic vital dans l'immédiat hormis dans les cas graves de myasthénie, le patient doit

être conscient de l'effet temporaire du traitement, symptomatique. Cependant, seul un tiers des patients environ mentionnent un risque de rebond de la pathologie en cas d'arrêt.

4.1.3. Concernant la prise en charge globale de la pathologie

4.1.3.1. Avant le diagnostic, l'errance

En étudiant les interviews des patients, c'est un sujet récurrent. Il s'agit d'un thème qui n'était pas concerné par l'enquête mais plusieurs patients ont été marqués par cette attente et nous l'ont raconté. La principale difficulté diagnostique dans cette pathologie réside dans le fait que c'est une maladie rare et pouvant évoluer rapidement, avec certes certains signes caractéristiques, mais qui sont fluctuants et qui ne sont pas nécessairement présents à l'instant T voire qui ne le seront jamais. Nous l'avons vu, chaque myasthénie est différente. Si l'enquête de 2006 sur les maladies rares constatait que près de 60% des patients estimaient avoir vécu une phase diagnostique trop longue, au moins 4 patients de notre échantillon nous ont fait part du va-et-vient entre différents professionnels de santé, de différentes spécialités, pour aboutir au bon diagnostic. Cette errance peut être source d'un retard de prise en charge, voire d'une perte de confiance envers les professionnels de santé. Aucun des patients inclus ne nous parle d'un centre de référence alors qu'il est primordial de les faire connaître afin de lutter contre l'isolement professionnel.

Cependant, aucun patient ne nous mentionne a priori un refus de prise en charge médicale, qui avait pu être constaté dans près de 20% des cas de myasthénie dans l'étude « The Voice of 12 000 patients » publiée en 2009.

4.1.3.2. Le choc de l'annonce diagnostique

L'annonce du diagnostic est souvent un choc pour le patient. Quatre patients interrogés nous en font part et se remémorent la brutalité des informations délivrées parfois dans les suites : « *m'a crûment dit que je ne pourrais plus m'occuper de mes enfants* », « *mon neurologue privé qui m'a dit : 'Ma pauvre dame, ce n'est pas une petite grippe que vous avez, on ne va pas pouvoir vous guérir.'* » Cette phrase m'est toujours restée en travers de la gorge [...] j'allais le moins possible chez le médecin », « *le neurologue m'avait dit que j'étais foutue* ». Cela a bien sûr pu entraver la prise en charge du patient (retard de prise en charge adaptée, accentuation du déni, dépression, etc). Nous voyons ici

encore que l'information mais surtout la forme de l'information sont des déterminants majeurs de la prise en charge du patient.

4.1.3.3. *Une relation patient-professionnel de santé basée sur la confiance*

L'observance comme nous l'avons vu plus haut, dépend largement du professionnel de santé et de sa relation avec le patient. Dans cette enquête, nous avons pu étudier cette relation, toujours du point de vue des patients.

L'un des constats récurrents concernant les professionnels de santé reste le fait qu'il s'agit d'une pathologie rare mal connue des médecins ou des autres professionnels de santé, y compris dans le cadre d'une hospitalisation (« *pas bien connue* », « *pas très très au courant* », « *ne connaissent pas grand-chose* », « *[mon médecin anesthésiste] disait : Je ne sais pas ce que je vais lui faire à ma patiente* »...). Un des patients nous parle même de « *médecins qui font semblant de savoir* ». Dès lors, on peut penser que la relation de confiance envers les professionnels de santé est en péril...

Relatif à la prise en charge, les patients émettent des avis assez variés sur les professionnels de santé, plus particulièrement les médecins, puisque nous le reverrons par la suite, le pharmacien ne semble ici pas encore avoir sa place... Nous retrouvons ici encore nos deux types de patients : les actifs et les passifs. Certains patients considèrent en effet le médecin comme l'acteur principal dans la prise en charge et affirment leur confiance totale. Pour les autres, si la relation de confiance au médecin est aussi présente, le patient est beaucoup plus en attente d'informations, d'explications.

Deux patients ont noté la réticence des médecins à prescrire des médicaments dans le cadre de cette pathologie, vu les nombreuses molécules pouvant aggraver les symptômes. A l'inverse, un autre patient souligne un défaut de la médecine traditionnelle, à savoir le recours quasi systématique au médicament, y compris pour prendre en charge les effets indésirables médicamenteux ; ces expériences l'ont conduites à avoir recours à des médecines parallèles. Enfin, deux patients insistent sur la complexité de cette maladie auto-immune, dont la prise en charge est basée essentiellement sur le ressenti du patient ; la pratique dépassant parfois la théorie, le patient se sent incompris par le médecin... (« *le*

médecin du travail ne comprend pas non plus » « impression que ma neurologue ne comprend pas ça »)

Concernant l'information par les professionnels de santé, nous la verrons plus précisément dans la dernière partie 4.2.

4.1.4. Concernant les phases d'aggravation

Aspect de la pathologie qui est responsable de la morbidité de la pathologie, à l'image des effets indésirables médicamenteux, il est indispensable de le maîtriser pour le patient.

A peine plus de la moitié des patients connaissent, *a priori*, les phases d'aggravation et leurs signes précurseurs. Cependant, il est essentiel pour le patient de connaître des signes, afin de mieux prendre en charge la pathologie et limiter son évolution vers des symptômes graves.

Les facteurs déclenchants des phases d'aggravation sont connus à environ 72% par l'échantillon. Le facteur principal, à savoir l'exercice et/ou la fatigue n'est malgré tout cité que par à peine 56% de l'échantillon... Parmi les facteurs les plus cités, on retrouve le stress, la chaleur et/ou la fièvre et les médicaments. Sur la totalité des enquêtés, toutes les causes possibles d'aggravation ont été citées.

De la même façon, à peine plus de 60% de l'échantillon est capable de citer le repos lorsque l'on questionne sur les facteurs susceptibles d'améliorer les symptômes myasthéniques, alors qu'il s'agit du paramètre principal. Les médicaments sont cités par 19% des patients. Trois patients citent des facteurs autres comme le froid et le bien-être (par opposition au stress qui aggrave les symptômes). Trois patients ne savent citer aucun facteur d'amélioration.

Concernant la prise en charge des phases d'aggravation, les réponses varient notamment en fonction du vécu du patient. L'un des patients n'a jamais vécu ce type d'événement et ne cite aucune conduite à tenir. Le score moyen obtenu par l'échantillon évolue autour de la moyenne. La plupart des patients ont recours à leur médecin ou aux

urgences face à ce type d'aggravation, alors que d'autres gèrent cette phase seuls, à domicile.

Quand on questionne les patients concernés sur leur premier réflexe en cas d'aggravation des symptômes, plus de la moitié contacte le médecin référent pour la myasthénie, alors que les autres contactent les urgences ou restent à domicile pour surveiller et/ou se reposer ou encore vont modifier la posologie de leur traitement symptomatique, dans des proportions équivalentes. Le problème de l'auto-prise en charge de ces phases par hausse de posologie du traitement anticholinestérasique est bien sûr la confusion avec la crise cholinergique. Nous venons cependant de voir que les patients semblent peu à même de distinguer une crise cholinergique d'une crise myasthénique. Le pronostic vital peut alors être d'autant plus menacé...

Enfin, la crise myasthénique constituant la principale cause de morbi-mortalité pour cette pathologie, il est indispensable de connaître l'évolution possible des aggravations simples vers des crises myasthéniques pouvant menacer le pronostic vital. Or, à peine plus de la moitié des patients interrogés a conscience ou mentionne l'urgence de la situation.

Au cours de l'étude, nous avons pu observer que les patients qui exerçaient dans le domaine de la santé semblaient mieux avertis sur ces phases de décompensation. Nous avons aussi cherché à mesurer l'impact des aggravations et/ou crises myasthéniques sur les connaissances des patients. Il a pu être constaté que le fait d'avoir déjà vécu, pour le patient, une phase d'aggravation ayant nécessité une hospitalisation (que ce soit une aggravation simple ou une crise) permettait au patient de mieux connaître ces phases d'aggravation. Ceci semble bien sûr logique : le fait d'avoir vécu une crise permet au patient de mieux gérer les suivantes.

4.1.5. Synthèses et observations

On retiendra au final des connaissances plutôt bonnes sur la pathologie en elle-même même si cela impacte peu *a priori* sur la prise en charge. Des résultats beaucoup plus mitigés sont retrouvés sur la thérapeutique et les phases de décompensation. Malgré tout, très peu de patients semblent avoir des connaissances faibles (évaluées à moins de 25%). Cette différence peut s'expliquer en grande partie par le fait que les connaissances

sur les deux derniers thèmes dépendent énormément du vécu du patient. Les connaissances sur la pathologie quant à elles dépendent essentiellement des informations délivrées au patient ou que celui-ci s'est procuré.

Cependant, cela semble refléter un vrai besoin : le patient atteint de myasthénie, dans cet échantillon, semble manquer d'informations, notamment sur l'évolution de la pathologie et sa prise en charge. Cela peut avoir de multiples impacts, notamment sur l'observance des traitements et des autres types de prise en charge, les effets indésirables non suivis peuvent avoir un impact sur la morbidité, *etc.*

Pouvant influencer sur l'observance des traitements, les points qui pourraient être éclairés, lors d'une consultation ou lors d'une séance d'éducation thérapeutique sont notamment la durée prévue des traitements, les principaux effets indésirables à connaître et leur gestion. Au-delà de l'observance, nous l'avons vu dans l'étude thaïlandaise de 2010, les effets indésirables médicamenteux ont un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients. Le mécanisme d'action des médicaments semble globalement mal géré par les enquêtés mais *a priori* sans répercussion sur la prise en charge. Il est cependant impératif pour le patient de savoir distinguer le traitement symptomatique du traitement de fond, notamment pour le patient impliqué par son médecin référent dans la prise en charge des aggravations. La partie thérapeutique semble d'ailleurs la partie la plus difficile à gérer pour le patient, d'où un rôle central potentiel pour le pharmacien, de ville ou d'hôpital.

Si on a pu émettre l'hypothèse selon laquelle le vécu, et donc l'ancienneté de la pathologie pouvaient influencer sur les résultats, la comparaison des résultats ne nous a pas montré de différence significative. On peut malgré tout envisager que ces résultats soient le fruit de deux possibilités : les patients avec diagnostic récent n'ont pas encore reçu toutes les informations nécessaires et ont moins de vécu, alors que les patients plus anciens ont plus vécu mais sont victimes d'omissions.

En comparant les connaissances sur les différents thèmes étudiés dans l'interview, il semblerait que les traitements en cours sont beaucoup moins bien gérés par les patients, notamment les suivis, les risques en cas d'arrêt, *etc.* Le traitement symptomatique est assez bien maîtrisé mais les traitements de fond le sont beaucoup moins... Il devient alors de la

responsabilité du pharmacien (mais aussi du médecin) de mieux informer les patients sur les risques des traitements au long cours. Très, voire trop, peu de patients interviewés ont conscience ou mentionnent le risque infectieux accru lié aux immunosuppresseurs. Les suivis de traitement semblent très restreints. Les effets indésirables quant à eux semblent mieux assimilés, que ce soit pour les corticoïdes ou pour les immunosuppresseurs ; en s'appuyant sur les interviews des patients, on peut d'ailleurs remarquer qu'il s'agit souvent de traitements qui font ou ont fait peur au patient (« *l'Imurel ça me fait très peur* »), et que le patient a cherché à repousser le plus longtemps possible voire à arrêter rapidement (« *La cortisone, j'avais repoussé un maximum* » « *au début, je ne voulais pas prendre l'Imurel* » « *j'ai stressé ma neurologue pour l'arrêter au plus vite* » concernant l'Imurel®, « *j'ai arrêté de moi-même le Cortancyl* »)

4.2. L'information des patients et ses sources

Grâce aux interviews des patients, voyons maintenant de quelle façon les patients ont acquis leurs connaissances, en dehors de l'évolution naturelle et du vécu de la pathologie.

Rappelons que dans l'étude de Groupe de Travail Maladies Rares du Luxembourg de 2006, un patient atteint de maladie rare sur deux estimait ne pas avoir reçu assez d'informations.

4.2.1. Une complémentarité des associations de patients et des professionnels de santé

Plus de la moitié des patients déclarent avoir bénéficié d'une liste de médicaments contre-indiqués dans la myasthénie et de la carte officielle de la pathologie (Annexe 2). Quasiment autant disent se rappeler avoir bénéficié d'informations par voie orale sur la pathologie dans son ensemble. La distribution de brochures explicatives semble avoir été plus réservée, et même aucun patient ne cite la fiche sur la procédure en cas d'urgence. Enfin, un tiers de l'échantillon a bénéficié de réunions de patients myasthéniques, essentiellement dans le cadre de journées AFM ouvertes aux familles, qui ont lieu une fois par an.

L'ensemble de ces informations est majoritairement délivré par les médecins en charge de la pathologie (près de 90%). Les associations de patients interviennent quant à elles pour plus de 30%, chiffre bien plus faible que le nombre de patients de l'échantillon inclus dans l'étude via l'AFM (50%). Cela permet de confirmer une des observations préalablement faites : le fait pour le patient d'être en lien avec l'AFM ne signifie pas forcément de bonnes connaissances et/ou des informations plus nombreuses, et le rôle des professionnels de santé reste central. Même constat que dans l'étude au Luxembourg, Internet semble être la troisième source majeure des informations recueillies par le patient.

Si on fait le point sur les origines de chaque document ou information, on peut remarquer que les médecins sont les principales sources des listes de médicaments contre-indiqués et d'explications orales bien sûr, et ont parfois délivré des cartes de myasthénie et de brochures. Mais ces deux dernières sont majoritairement fournies par l'association de patients dans notre échantillon. Les informations délivrées par ces deux acteurs de santé apparaissent donc complémentaires.

Point important à noter : aucun patient ne cite un professionnel de santé autre que le médecin comme source d'information, notamment le pharmacien.

4.2.2. Où le patient pense-t-il trouver l'information ?

Si l'on adopte maintenant un regard plus général, lorsqu'on demande clairement au patient quelles sont ses sources d'informations, si les professionnels de santé ont toujours un rôle primordial, Internet semble prendre une part importante dans l'information patient, avec notamment des sites comme Orphanet, le site de l'AFM ou encore d'autres forums myasthéniques (myasthenie.com cité). Au delà de l'information sur la pathologie ou les traitements, le patient semble y rechercher des réponses auprès d'autres patients ou auprès de professionnels : *« je vais sur [...] le forum myasthénique : là c'est bien car je trouve qu'il y a plein d'informations sur des gens qui ont déjà eu les traitements ou des choses comme ça [...] les petits conseils »*. Si les médias prennent une place de plus en plus importante dans la vie des patients depuis plusieurs années, il faut réfléchir à leur intérêt mais surtout à leur crédibilité. Il est avant tout nécessaire de pouvoir orienter le patient vers des sites fiables, où il pourra s'informer correctement et laisser libre cours à des

discussions. Comme précise l'un des patients : « *internet ça a du bon, mais aussi du moins bon !* »

L'association n'arrive qu'en troisième position cependant, il y a confusion entre l'association contactée directement et le site web de l'AFM. L'entourage peut être source d'information s'il exerce dans le domaine de la santé ou s'il est concerné lui-même par la myasthénie. Enfin, l'un de nos patients déclare beaucoup se documenter sur les médicaments qui lui sont prescrits *via* les notices.

4.2.3. Une pathologie prête à être reconnue en cas d'urgence ?

Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, la myasthénie est une pathologie qui rend la prise en charge, de pathologies associées notamment, difficile vu les nombreux médicaments pouvant l'aggraver. En cas d'accident, de perte de connaissance ou d'urgence pour le patient myasthénique, il est donc vital pour lui de disposer (donc en permanence) d'un document mentionnant ces risques, ou tout du moins mentionnant la pathologie elle-même. Cependant, pour des professionnels non expérimentés et dans le cadre de l'urgence, il est délicat de faire des recherches, d'où l'intérêt de détenir aussi une fiche mentionnant la procédure en cas d'urgence, ou tout du moins d'y avoir accès facilement. Une de ces fiches est disponible sur Orphanet (Annexe 3).

Sur notre échantillon, plus de 80% possèdent quasiment constamment sur eux ce type de document, essentiellement la carte de myasthénie officielle rédigée par l'AFM en association avec le Ministère de la Santé (Annexe 2). D'autres « documents » sont considérés par les patients comme une forme d'information en cas d'urgence, comme les ordonnances, la liste des médicaments contre-indiqués dans la pathologie, un historique de la pathologie ou une information faite main (« Attention Myasthénie » sur le porte-ordonnances), voire même la détention des médicaments indiqués dans la myasthénie. Cependant, si cela peut informer les secours en cas d'urgence, ils n'informent pas sur la conduite à tenir, voire n'indiquent pas nécessairement la pathologie concernée (médicaments pouvant avoir plusieurs indications, recherches nécessaires, *etc*). Un des patients propose le port d'une médaille ou d'un bracelet mentionnant la pathologie pour ces cas d'urgence...

Là encore, l'origine du document peut être multiple. La majorité des patients y ont eu accès par le médecin et/ou par l'association de patients, mais quelques patients se les sont procurés sur internet ou ont réalisé ce support d'eux-mêmes (pathologie annotée sur un porte-ordonnances). Ici encore, on constate l'importance de l'association AFM-médecin pour fournir au patient des informations les plus complètes possibles. Le rôle du pharmacien est ici très limité.

Il reste malgré tout 20% quasiment de l'échantillon qui ne détient aucun document informant de sa pathologie constamment sur lui. De plus, le support de choix officiel, précis et concis concernant la prise en charge en cas d'urgence n'est présente que dans la carte Myasthénie, détenue par seulement 70% de l'échantillon environ. La possession de la seule liste de médicaments contre-indiqués est un support d'information trop indirect.

Au final, on retiendra une information incomplète chez la plupart des patients, avec une complémentarité d'intervention des professionnels de santé et de l'association de patients. Si l'absence d'information peut parfois être un obstacle à une prise en charge adaptée du patient myasthénique, elle peut aussi la retarder voire menacer le pronostic vital dans le cas d'une urgence, si la pathologie est ignorée des professionnels.

Les connaissances des patients sur les différents thèmes ayant trait à leur pathologie sont incomplètes comme nous l'avons vu et sont bien sûr liées à l'information (voire l'éducation) du patient. Voyons maintenant si le patient est conscient de ce besoin ou s'il exprime d'autres priorités...

4.3. Les attentes exprimées par le patient dans l'enquête...

Plusieurs questions ont été posées au cours de l'interview afin de cibler les besoins des patients. En dehors de ces informations directes et explicites, nous allons aussi voir que certains besoins ou certaines attentes sont formulées de façon plus implicite...

4.3.1. L'information : un besoin réel pour le patient ?

En se penchant sur les besoins en information, nous pouvons observer différents points à combler pour aboutir à une prise en charge optimisée.

4.3.1.1. *Un manque d'informations certain... convenant à certains patients*

A de multiples reprises, le patient myasthénique souligne un manque d'informations et d'explications, besoin qui a été comblé pour certains d'entre eux. Ces attentes concernent l'ensemble des domaines ayant trait à la pathologie :

- les traitements, leurs indications, durées de prescriptions, rebond à l'arrêt : *« on ne m'a pas expliqué à quoi ça sert » « les Tégélines apparemment ça ne fait pas effet longtemps » « on ne m'a jamais expliqué pourquoi on changeait les traitements » « le médecin ne m'a pas encore dit comment il allait faire pour diminuer » « [les cures d'immunoglobulines] je me suis alors demandée ce que c'était que ça ? Est-ce que c'est dangereux ? On m'a dit [...] ça va aller beaucoup mieux. Je me suis alors dit que pour aller mieux, je devrais faire cobaye, un point c'est tout ! Mais ensuite personne ne m'avait dit que les immunoglobulines ne faisaient pas effet longtemps [...] C'est donc ensuite sur internet que j'ai appris... » « depuis que je suis sous traitement, je n'ai quasiment plus de symptômes, à part cette semaine, c'est bizarre. Est-ce que c'est parce qu'on diminue la cortisone, je ne sais pas »*
- la chirurgie et ses suites : *« j'aurais aimé plus d'infos sur mon opération [...] car j'ai eu super mal ensuite » « j'avais été opérée de mon thymus, personne ne m'avait prévenue que j'allais être ensuite intubée »*
- les examens réalisés et l'interprétation de leurs résultats : *« je viens d'avoir les résultats [...] personne ne m'explique ce que ça signifie » « on m'a fait tout un tas de prises de sang mais on ne m'a jamais dit ce que c'était, pour quoi et quels résultats »*
- mais aussi la vie quotidienne : *« le docteur me parle de l'aspect médicament, [...] mais pas vraiment de l'effet au jour le jour » « j'aurais aimé plus de conseils aussi sur le jour le jour »*
- ou encore la pathologie en elle-même : *« on ne m'a pas expliqué l'origine de la maladie » « je ne sais pas du tout si le thymus est atteint ou non car le Dr R n'a pas donné de détails » « je suppose que c'est une myasthénie généralisée car... »*

- les facteurs d'aggravation ou d'amélioration de la maladie : *« j'aimerais qu'on me le dise »*
- la prise en charge des aggravations : *« savoir où on peut être pris en charge si on a une poussée »*

Au final, rien qu'en s'attachant aux discours des patients, on peut retenir qu'environ 38% des patients semblent manquer ou avoir manqué d'informations. En effet, les patients 1, 4, 5, 7, 9 et 16 expriment, de différentes manières ce besoin, actuel ou passé.

Cinq autres patients soit 31% (patients 3, 8, 11, 13 et 14) ont conscience d'avoir reçu des renseignements plus ou moins restreintes mais s'en accommodent (*« certains aimeraient peut-être être mieux informés que moi mais moi je fais totalement confiance aux docteurs. », « j'ai été suffisamment informé », « je suis de toute façon à la lettre ce que me dit le médecin donc ça ne m'intéresse pas », « maintenant que ça va bien, je suis moins impliqué pour cette maladie », etc*). En étudiant les interviews, certains patients déclarent en effet qu'il est nécessaire de mieux être informé, mais à la question directe, affirment ne pas avoir besoin d'informations supplémentaires. C'est le cas du patient 3 notamment, qui estime qu'il faut adapter l'information au patient, certains étant capables d'en entendre davantage et de mieux assimiler.

Lorsque l'on pose maintenant directement la question : *« Auriez-vous eu besoin d'informations ou d'actions spécifiques de la part des professionnels de santé, notamment avant de débiter le traitement ? »*, un peu plus de 56% de l'échantillon déclare ne pas nécessiter d'informations supplémentaires, que ce soit sur la pathologie elle-même, sa prise en charge ou ses phases d'aggravation. Quatre patients au moins déclarent en effet avoir bénéficié de suffisamment d'informations : *« le Dr R a bien expliqué [...] il a pris le temps d'expliquer aux internes. Ca devient rare ! », « il m'a bien averti, c'était très bien [...] le neurologue m'a dit tout ce qu'il y avait à dire je pense », « mon premier neurologue m'a bien informé [...] m'a donné tous les documents [...] impression d'avoir été bien informé dès le départ », « le médecin m'avait expliqué tout au début ».*

Enfin, certains patients suggèrent une adaptation des informations délivrées en fonction des patients. Un des patients mentionne que les médecins lui en ont tellement dit qu'elle n'a pu tout retenir, un autre qu'une information trop précise sur les risques liés à des médicaments ou à la chirurgie lui aurait fait peur. Il est cependant nécessaire d'éclairer les choix des patients, d'où la difficulté de l'information des patients, toutes pathologies confondues. L'enquête réalisée par le sociologue de l'AFM en 2006 faisait ressortir la demande de plusieurs patients qui était d'adapter l'information au patient, son vécu, son état psychologique, ou encore son désir d'informations ; certains patients nous le soulignent à nouveau...

Le vécu a un impact majeur sur les connaissances des patients ; cela est confirmé par l'un des patients par exemple qui n'a jamais vécu de phases d'aggravation et ne ressent alors pas le besoin d'avoir des informations sur celles-ci. Cependant, il est primordial pour les patients de savoir les reconnaître et savoir comment les gérer, car l'évolution de cette maladie, à court ou long terme, est incertaine...

En comparant les résultats concernant les connaissances entre les patients désirant être mieux informés et les autres, on peut observer que ce sont les patients dont les connaissances sont déjà « satisfaisantes » qui semblent davantage en attente d'informations. Cependant, le test de comparaison des moyennes ne détecte pas de différence significative. Parmi les patients pour lesquels les connaissances ont été considérées moyennes (26-50%), aucun ne désire des informations complémentaires. On retrouve donc toujours nos deux catégories de patients, actifs et passifs.

4.3.1.2. Manque d'information du patient : différentes causes envisagées par le patient

Le problème d'information semble relever de différentes causes d'après les patients en attente :

- La barrière du jargon médical (*« je ne comprends pas tous ces termes médicaux » « dans le milieu médical, le problème c'est qu'ils ont tellement l'habitude, ils ne pensent pas forcément que les gens ne sont pas au courant » « je ne connais pas les termes techniques »*)

- Des difficultés à poser des questions au professionnel de santé. Elles peuvent être liées à une difficulté d'expression, au choc de l'annonce ou encore à un problème de disponibilité du professionnel (« *je n'ai pas eu le temps de poser des questions* » « *j'étais vraiment perdue et c'est vrai qu'on n'a pas toujours les questions sur le moment [...] on n'ose pas toujours demander* » « *Avoir plus de renseignements ? oui sur la pathologie car au début, le médecin n'a pas trop pris le temps pour m'expliquer [...] et on ne réalise pas sur le coup* »)
- La perception d'une résistance à l'information de la part des professions de santé (« *comme beaucoup de médecins, il faut leur tirer les vers du nez car on ne dit rien* », « *il y a de la résistance à l'information* »). Cette résistance peut être volontaire d'après un patient (patient 1), ou peut aussi avoir pour but de ne pas inquiéter le patient pour un autre... (« *si on m'avait dit les risques suite à l'opération [...] ne pas avoir peur de dire les conséquences, même si ça fait un peu peur* »)(patient 5)

Au-delà de l'information, l'incompréhension revient régulièrement dans le discours des patients interrogés et sous-entend là encore un besoin étoffé en informations.

Comme nous l'avons vu précédemment, le biais de mémorisation est très présent dans ce type d'enquête et est retrouvé explicitement dans le discours des patients. On retrouve notamment un patient qui explique : « *le médecin m'avait expliqué tout au début* » puis plus loin, répond que « *au début, le médecin n'a pas trop pris le temps pour m'expliquer* ». De plus, la phase de déni va tendre à accentuer le décalage entre la réalité et les réponses des patients lors de cette interview.

4.3.1.3. La recherche d'informations à tout prix

Pathologie rare, mal connue de la plupart des médecins non spécialisés, les patients atteints de myasthénie en quête de renseignements ne se limitent pas toujours à l'information délivrée par leurs soignants dont ils ne se contentent pas toujours comme nous venons de le voir.

Nous avons pu le voir dans la partie 4.2.2, Internet prend une part importante dans l'information du patient. Plusieurs patients partent eux-mêmes en quête de renseignements : *« Pour l'Imurel® [...] les contre-indications, je n'ai pas trop regardé »* *« Si je veux des infos, je vais sur internet. »* *« je me renseigne un peu partout, je prends tout ce que je peux ! »* *« j'écoute tout ! Mais c'est uniquement par l'AFM [...] »* *« C'est donc ensuite sur internet que j'ai appris... »* *« Au début, j'ai eu pas mal d'informations, surtout par ma nièce »* *« d'après le dernier compte-rendu d'hospitalisation »* *« moi tout ce que j'ai trouvé, c'est sur internet »*

Certains patients sont cependant conscients du fait que les documents trouvés sur le Web ne sont pas toujours fiables (*« c'est des fois douteux ce qu'on trouve sur internet »* *« je regarde beaucoup sur internet, chose que je ne devrais pas trop faire »*)

4.3.1.4. Des informations supplémentaires : oui mais sous quelle forme ?

Comme nous avons pu le voir, plusieurs documents existent déjà pour informer le patient, mais ne sont pas systématiquement mis à sa disposition. Lorsqu'on questionne celui-ci sur la forme qui serait la plus adaptée pour recevoir des informations, il ressort surtout le besoin d'un support écrit : *« un petit fascicule qui était très schématique [...] C'est pas mal pour expliquer simplement aux gens »*, *« Qu'ils donnent une brochure ou un truc comme dans la carte où ils expliquent la maladie, mais où ce n'est pas assez détaillé. Je voudrais un truc précis avec pathologie en détail »*, *« il faudrait au moins, je ne sais pas s'il existe, un livret tout simple qu'on pourrait toujours avoir sur soi, peu volumineux, pour prévenir par exemple en cas d'accident et informer en gros sur la pathologie »*, *« l'AFM m'a envoyé un petit livret vert sur la maladie, et déjà là, ça m'a beaucoup aidé car j'aime bien connaître »*, *« un livret pour qu'on ait le temps de relire »*, ou encore *« ils m'avaient donné un petit fascicule très schématique : c'est pas mal pour expliquer simplement aux gens »*. Les patients détiennent souvent la carte de myasthénie mais il existe aussi des brochures sur la pathologie par exemple, déjà disponibles sur le site de l'AFM, ou encore des fiches sur les procédures en cas d'urgence, sur Orphanet.

Cependant, si des documents, pouvant être conservés par le patient, et disponibles à tout moment sont un bon moyen d'information, ils ne sont pas l'outil exclusif pour une éducation thérapeutique adaptée. Ils seraient en effet peu à même d'aider à modifier

certaines comportements de santé, notamment vis-à-vis des traitements ou encore des phases d'exacerbations. On peut alors relever l'intérêt de rencontres avec des professionnels de santé spécialisés dans des centres de références. Un patient nous dit d'ailleurs : *« La brochure, c'est peut-être pas mal dans un premier temps, mais ça ne répond pas aux questions »*

Des réunions de patients semblent d'ailleurs un bon moyen de communication sur la pathologie pour la moitié des répondants (*« le fait de parler à d'autres personnes atteintes de la même maladie que moi m'a beaucoup aidé » « j'ai connu quelqu'un qui avait la même maladie que moi. J'en ai donc parlé avec elle, ça m'a bien aidé »*).

Cependant, ces réunions doivent être encadrées autant que possible par un professionnel de santé averti car il faut certes modifier certains comportements, mais ces changements doivent être adaptés. De plus, chaque myasthénie étant une entité à part entière et de présentation et d'évolution très variable d'un patient à l'autre, certains patients ont un avis mitigé (*« Les réunions, c'est bien dans un certain sens [...] ça peut faire très peur. Chacun évolue très différemment. »*). Enfin, l'interaction avec d'autres patients n'est pas toujours une évidence pour certains patients; cela peut tenir au caractère du patient (*« Je ne suis pas bien à l'aise avec d'autres patients » « je suis très sensible, généralement j'ai du mal à parler »*) ou encore au fait que le processus d'acceptation de la pathologie est encore en cours (*« je vais commencer petit à petit à rencontrer d'autres gens vu que la maladie s'inscrit dans la longueur »*).

L'information orale n'est sollicitée que par 30% des répondants. Si l'information du patient directement par son médecin référent, ou encore son pharmacien, est un bon moyen de consolider la relation de confiance avec le professionnel de santé, d'interagir et de répondre aux questions précises du patient, il s'agit aussi d'une information « volatile ». Le patient est conscient de ne pas tout mémoriser : *« [Des informations vous-ont-elles été délivrées par les professionnels depuis votre diagnostic ?] Au début oui, je ne sais plus ce que j'en ai fait [...] essentiellement oralement par les médecins » « Le médecin m'avait expliqué tout au début mais une heure après, j'avais déjà tout oublié tellement c'est complexe. » « mon médecin m'explique toujours au fur et à mesure car j'ai tout le temps des questions » « les médecins m'en ont tellement dit que je m'y perds »*.

Enfin, l'un des patients désirerait voir un site internet « sérieux ». Si ces sites existent déjà (Orphanet, AFM, *etc*), cette remarque pointe encore du doigt le fait que plusieurs documents, plusieurs sites existent, mais ne sont pas portés à la connaissance des patients.

4.3.2. Les autres attentes qui ressortent de ces interviews

Pour les patients ayant déclaré avoir besoin de plus d'informations sur toute ou partie de la pathologie et sa prise en charge, il est parfois ressorti des besoins autres, parfois même en cours d'interviews. Voyons de quoi il s'agit.

4.3.2.1. Aide psychologique

La dépression est un sujet assez récurrent dans cette enquête. Elle peut d'ailleurs faire partie du processus d'acceptation de la maladie. Elle est évoquée clairement par trois patients (patients 5, 7 et 15) : « *détresse morale* », « *tombée en dépression* ». Un autre patient parle d'un « *gros chamboulement* » nécessitant un soutien psychologique (patient 4) et un dernier mentionne aussi ce type d'aide, sans en avoir besoin (patient 11).

Dans l'enquête menée au Luxembourg sur les maladies rares, 90% des malades estimaient une prise en charge psychologique nécessaire suite à l'annonce diagnostique, seuls un tiers environ se l'était vu proposé... Dans notre interview, deux patients expriment clairement le regret de ne s'être pas vus proposer cette aide psychologique par les médecins. La pathologie chronique a un retentissement important sur la vie quotidienne, la vie sociale et il est primordial d'aider le patient à passer cette étape d'adaptation. Le développement des centres de références tels qu'au CHU de Grenoble, regroupant des professionnels de santé de toutes les disciplines et experts dans la maladie auto-immune concernée, va permettre un accès systématique à ce type de service. Cependant, il est avant tout nécessaire de faire connaître ces centres au patient.

4.3.2.2. Vivre au quotidien avec la myasthénie

Au-delà de la pathologie et de ses traitements, un des patients exprime le besoin d'être mieux informé sur la manière de gérer la pathologie au quotidien.

Si ce type de besoin peut difficilement être comblé par un médecin ou un pharmacien, nous allons rapidement voir comment la myasthénie peut impacter sur la vie au jour le jour du patient, afin de détecter d'autres attentes...

La myasthénie est source d'abord d'un handicap physique chez beaucoup de patients comme nous avons pu le voir. Au moment de l'enquête réalisée, certains patients semblent avoir accepté leur pathologie avec pour certains une vie « *normale* », où « *tout va bien* ». Pour d'autres, il a fallu apprendre à vivre avec cette maladie, « *essayer de vivre avec* » pour mener une « *vie presque normale* » où le patient garde des activités mais adaptées et moins nombreuses. Certains patients décrivent une fatigue importante et si certains mentionnent des phases d'aggravation, certains ne ressentent aucun répit dans cette maladie.

Parmi les sentiments qui semblent revenir dans le discours des enquêtés, ressort la lassitude liée à la gestion de la vie quotidienne (« *le plus insupportable c'est le repas* »), aux hospitalisations (plus ou moins fréquentes selon le patient) (« *j'en ai marre des hospitalisations* ») ou encore à la prise régulière de médicaments (« *dur de prendre des cachets, surtout de ne pas en oublier* »).

Un des problèmes liés à cette pathologie cité par un patient est qu'« *on ne se sent pas vraiment malade* », notamment si la prise en charge thérapeutique est adaptée et si le patient n'est pas dans une phase d'aggravation. Pour certains patients, cela peut être un obstacle à une prise en charge adaptée et durable.

Cette caractéristique de la pathologie va d'ailleurs parfois poser problème au patient, par rapport à son entourage. D'après les patients, il s'agit d'une pathologie difficile à comprendre pour l'entourage, au sens propre (difficulté pour le patient à expliquer la physiopathologie) mais aussi une difficulté à comprendre l'état du patient, au quotidien. Principale cause de cette incompréhension selon les malades : c'est une maladie « *invisible* ». L'impuissance de l'entourage et les plaintes du patient peuvent être source de souffrance pour l'entourage proche selon un patient, notamment pour les enfants.

Les proches ont alors besoin d'être informés, afin de mieux comprendre le patient. Plusieurs patients soulignent l'intérêt des réunions de patients de l'AFM, dont l'une qui explique : « *Mon mari découvrait tout, il avait besoin d'informations.* »

Le regard des autres rend parfois plus dur l'acceptation de la pathologie selon un patient. Le patient se sent jugé, et l'un des patients déclare même : « *Je possède une carte d'invalidité mais je n'ose pas trop m'en servir. Personne ne voit que je suis malade* ». L'acceptation de la pathologie et du handicap sont alors d'autant plus difficiles...

4.3.2.3. Mieux former et informer les professionnels de santé de leur parcours de soins

En 2006, l'enquête de l'AFM sur les maladies rares et leur accompagnement nous montrait que si les patients avaient conscience que leur pathologie était rare et, par conséquent, mal connue des professionnels de la santé, ils considéraient leur formation indispensable pour pouvoir les prendre en charge correctement...

Dans notre enquête, et malgré le développement des centres de références, à plusieurs reprises, les patients soulignent un manque d'informations sur la pathologie pour différents professionnels de santé.

L'errance diagnostique n'est pas rare dans le cadre de cette maladie auto-immune comme nous avons pu le constater, ce qui a peut être incité un des patients à dire : « *la formation devrait être du côté des spécialistes* ».

Deux autres patients insistent plutôt sur la formation du personnel paramédical en charge du patient myasthénique : « *je pense aussi que ce serait vraiment bien de faire une petite brochure synthétique à destination des infirmières du service pour expliquer la maladie car ils ne comprennent pas toujours [...] devoir le répéter souvent devient fatigant, surtout dans un service spécialisé !* » ou encore « *Même quand je faisais la cure [d'immunoglobulines], dans le service où j'étais hospitalisé, une infirmière m'a demandé : « Mais c'est quoi exactement comme maladie car je ne connais pas ! » Je ne comprends pas pourquoi elle ne s'est pas renseignée auprès de ses collègues par exemple !* ». Le

patient a en effet besoin d'être rassuré, d'autant que le patient hospitalisé est souvent en phase d'aggravation...

4.3.3. Des connaissances mitigées sur les traitements... Un besoin exprimé par le patient ?

Pour mieux placer le rôle possible du pharmacien dans cette pathologie et d'évaluer les besoins en terme de prise en charge médicamenteuse, nous avons interrogé l'échantillon sur d'éventuelles questions concernant leurs traitements en cours ; le médicament étant la spécialité du pharmacien, il est bien sûr le plus à même d'y répondre.

Ici encore, on remarque que sur les 7 patients ne déclarant pas avoir de questions, le score de connaissances sur les traitements en cours est inférieur à 50% pour 4 d'entre eux. Si certains patients estiment avoir largement été informé sur les traitements, d'autres déclarent faire confiance au médecin et ne pas s'impliquer dans la pathologie. Deux des sept patients considèrent connaître parfaitement la pathologie et ses traitements, même si leur score de connaissances sur les traitements n'atteint pas les 100% (64,3 et 80%).

Si l'on considère maintenant les réponses des personnes ayant répondu positivement, plusieurs s'interrogent sur les avancées thérapeutiques et notamment des recherches sur un vaccin ou de nouveaux traitements. Il est en effet nécessaire d'informer les patients sur les avancées et les recherches en cours, pour cette pathologie chronique ne disposant pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Certains patients se sentent très concernés par les progrès thérapeutiques, et sont prêts à s'impliquer pour les faire progresser (« *Dans la mesure où il existerait un nouveau médicament, je suis partante pour essayer* » « *Je me suis alors dit que pour aller mieux, je devrais faire cobaye* »)

Quant aux autres réponses, les questions relèvent essentiellement de la durée mais aussi de l'avenir du traitement immunosuppresseur (effets indésirables, impact sur la qualité de vie).

4.3.4. Quelles sont les préoccupations majeures de nos patients ?

4.3.4.1. Préoccupations exprimées

Cinq patients déclarent ne plus avoir de préoccupations concernant cette pathologie, les mots « *rituel* », « *habitudes* » montrent notamment que le patient a complètement intégré la pathologie dans son quotidien.

Comme nous avons déjà pu le voir, la principale préoccupation des patients interviewés reste l'évolution de la pathologie, aléatoire et imprévisible. Au-delà de la menace du pronostic vital, le patient semble plutôt angoissé par le handicap associé. Malgré celui-ci, certains patients s'accrochent à la pratique de diverses activités afin de rester actif et de conserver une vie sociale.

Le patient s'inquiète certes de son avenir, mais aussi celui de ses proches. D'autres disent toujours être « *à la recherche de bonnes nouvelles* »

Une des patientes enfin, angoisse face à son désir de maternité : un traitement adapté va-t-il pouvoir être conservé ? Les symptômes de myasthénie vont-ils s'aggraver à nouveau ?

Le traitement ne semble pas être une des préoccupations principales des patients, même si l'un des patients déclare ne pas pouvoir voyager où il veut à cause de son traitement. Il aurait été intéressant de savoir pourquoi...

4.3.4.2. Sentiments et préoccupations ressenties

Au-delà de la réponse des patients à la question : « Quelles sont vos principales préoccupations concernant votre pathologie ? », le discours des patients, tout au long de l'interview, peut mettre en lumière d'autres préoccupations. Nous en avons déjà listé quelques unes mais voici encore quelques sujets redondants.

Peur et inquiétude sont un thème très présent dans les enquêtes réalisées. Cette peur peut concerner les médicaments comme nous avons pu le voir (partie 3.1.2.). Si elle peut concerner les effets indésirables notamment, la peur du manque de médicament revient aussi à plusieurs reprises, que ce soit à l'occasion d'un voyage, d'une hospitalisation par

exemple, ou encore en cas de rupture de production. Point historique qui a d'ailleurs marqué deux patients, c'est la rupture de stock de Mytelase® en 2009.

Certains patients expriment leur contrariété, liée à l'invalidité et à l'arrêt de l'activité professionnelle mais aussi au manque d'information notamment sur la thymectomie. Un patient exprime sa rancœur envers les professionnels de santé qui ont négligé une association médicamenteuse contre-indiquée et qui a été source d'un événement iatrogène grave. Enfin, un dernier patient exprime aussi sa déception et son amertume envers l'association de patients, son inscription au site internet ayant été refusée au titre qu'il était médecin.

Autre sentiment qui ressort assez fréquemment chez nos patients, le regret, qui peut concerner différentes facettes de la pathologie. Le patient atteint de pathologie chronique étant de plus en plus impliqué dans sa maladie, il peut entre autres refuser une prise en charge proposée par les médecins ; certains patients regrettent notamment de ne pas avoir débuté certains traitements de façon plus précoce, ayant alors vécu une aggravation des symptômes. La réticence des patients ayant parfois été liée à une crainte de l'iatrogénie médicamenteuse, il serait convenable de mieux les informer sur l'évolution de la pathologie non prise en charge, sur les médicaments, leurs effets indésirables et leur prévention ou gestion par exemple. Plusieurs patients émettent aussi le regret de ne pas avoir reçu suffisamment d'informations de la part des professionnels de santé comme nous avons pu le voir. Ce manque d'information a pu, selon les patients, être source de déceptions, de décisions mal éclairées de la part du patient et ainsi, mettre en péril la relation de confiance avec le professionnel de santé.

5. Partage d'information entre les patients

Lors de la phase test, nous avons pu nous apercevoir que les patients souhaitaient transmettre des informations aux patients atteints de la même pathologie. De plus, nous avons pu voir que le sujet des forums myasthéniques revenaient à plusieurs reprises et venaient confirmer cette volonté.

Si parfois l'objectif du patient est d'aider à mieux gérer la pathologie, les traitements, la vie quotidienne, certains patients nous font part de recommandations dont ils auraient aimé eux-mêmes bénéficier. Cela peut alors, à nouveau, permettre de faire ressortir quelques besoins.

Certains patients n'ont pas répondu à la question, tout du moins partiellement, pour deux raisons différentes envisagées : la myasthénie est une pathologie très variable d'un sujet à un autre et par conséquent, il est délicat « *d'extrapoler* », « *il n'y a pas une myasthénie pareille* ». Pour d'autres, ils sont eux-mêmes en quête de recommandations, notamment en cas de diagnostic récent comme pour le patient 16.

Nous avons pu le constater, la gestion de la pathologie au quotidien est un sujet qui peut parfois poser problème au patient, qui désire recevoir des conseils... Plusieurs patients émettent des recommandations sur ce point. Trois patients conseillent de « *ne pas avoir peur de la maladie* », « *la connaître et essayer de vivre avec* », « *l'oublier au maximum* », « *laisser la maladie un peu dehors* ». Pour vivre avec cette pathologie, il est bien sûr nécessaire d'éviter tous les facteurs pouvant l'aggraver. Plusieurs patients préconisent de maintenir des activités, sans vouloir en abuser au risque de voir la pathologie se dégrader (« *ne pas faire n'importe quoi* » « *si un jour je pousse trop, les lendemains je paye* » « *savoir se reposer et ... en profiter dès qu'on peut* » « *une activité ça aide énormément* »). Un choc émotionnel pouvant être à l'origine d'une exacerbation, quelques sujets interrogés soulignent l'importance d'un « *bien-être* », de limiter toutes les causes de stress : « *il faut éviter les embêtements et les énervements* », « *Eviter de s'emporter, ce qui est plus facile à dire qu'à faire !* », « *être serein dans sa vie et être bien dans sa tête* ». Pour l'un des patients, il est important de ne pas s'isoler, de rencontrer d'autres patients, notamment grâce à l'association de patients.

Afin d'être mieux pris en charge, certains patients suggèrent le recours à différentes aides, qu'elles soient médicales (« *je n'ai pas eu toutes mes réponses avec la médecine traditionnelle ... médecine chinoise... m'a apporté quelque chose à côté en plus* »), psychologiques (« *psychologue* », « *je regrette...l'absence de prise en charge psychique* ») ou encore matérielles (« *qui m'a beaucoup aidé aussi, c'est d'avoir une télé-alarme au moment où j'étais en grosse difficulté* »). L'un des patients tests mentionnait aussi la pose

d'un dossier à la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) afin de bénéficier d'aides adaptées au handicap associé, et le recours à des aides à domicile, pouvant être pris en charge, afin d'aider le patient et son entourage dans la vie de tous les jours. L'ensemble de ces données devraient être facilement accessibles pour le patient, que ce soit sur un document officiel et largement diffusé, ou par l'intermédiaire des centres de référence.

Autre sujet qui revient à plusieurs fois : la relation du patient avec le médecin. Certains insistent sur le besoin d'un échange basé sur la confiance (*« il faut se fier aux médecins » « j'enverrai pus facilement une personne voir le Dr R... j'ai confiance en lui » « faire confiance aux médecins, aux spécialistes » « être franc avec son neurologue, ne pas avoir peur de lui dire ce qui ne va pas »*), d'autres soulignent la nécessité de bénéficier d'un suivi régulier et spécialisé (*« consulter tout de suite un neurologue et surtout qu'il y ait un suivi permanent... être assidu » « conseiller de se faire suivre par le même médecin tou le temps »*).

Concernant la thérapeutique, plusieurs patients suggèrent de mieux s'informer (et être informé) sur les contre-indications médicamenteuses ou sur les effets indésirables possibles des traitements afin de prendre des décisions éclairées concernant leur traitement : *« il faudrait connaître les inconvénients car les effets secondaires, les contre-indications, on ne m'en a jamais parlé », « prévenir l'adulte jeune qui est mis sous corticoïdes des tassements vertébraux » « être attentif, ne pas prendre n'importe quel médicament » « avoir plus d'informations après l'opération »*. S'informer pour faire des choix en toute connaissance de cause, mais aussi pour rassurer comme pour l'un des patients : *« Si c'était à refaire, j'attendrais moins avant de prendre de la cortisone car j'ai eu très très peur des médicaments et en fait, je me rends compte que ce n'est pas si terrible que ça »*. Enfin, si beaucoup de médicaments sont contre-indiqués, une des patientes ayant souffert de dépression souhaite faire savoir que des traitements sont possibles pour cette maladie psychiatrique associée.

Si certains patients avaient déclaré avoir une vie *« presque normale »* voire *« normale »*, le patient 1 souhaiterait avertir les patients : *« ne pas se faire d'illusions avant tout : quand on a une amélioration sous tel ou tel traitement, et qu'on vous laisse entrevoir*

que vous allez avoir une vie normale, il ne faut pas se faire d'illusions car le choc est difficile, le contrecoup est difficile à supporter ». Si, en effet, des rémissions sont possibles, et si certaines myasthénies sont très bien jugulées par un traitement adapté, ce n'est pas le cas de toutes. Pour faciliter le processus d'acceptation de la pathologie, il est donc nécessaire d'avertir le patient sur ce point, au risque de perdre sa confiance dans le système de soins.

6. Synthèse et Perspectives

Au-delà du rôle possible à jouer pour le pharmacien dans cette pathologie, cette enquête nous a permis de déterminer différents besoins du patient atteint de myasthénie auto-immune.

Les centres de référence correspondant déjà, par définition, à des centres d'expertise avec des compétences reconnues, l'information des autres professionnels de santé pouvant intervenir dans le parcours de soins de cette maladie rare est indispensable pour améliorer leur prise en charge, y compris pour le pharmacien. A l'image des autres maladies rares, il est important de porter à la connaissance de ces professionnels et des patients le site Orphanet qui présente la liste des centres de référence sur le territoire français, mais délivre aussi la fiche concernant la conduite à tenir en cas d'urgence pour le professionnel (43). Cependant, les autres informations à destination des professionnels y sont rédigées pour la plupart en anglais. Il pourrait alors être intéressant et judicieux de créer un site dédié à la myasthénie, en lien avec Orphanet et avec l'AFM, régulièrement mis à jour, avec un portail dédié aux professionnels de santé, et un portail accessible aux patients.

L'information dédiée aux professionnels de santé pourrait contenir différents outils éducatifs, mais aussi une fiche décrivant la pathologie simplement, à destination du personnel paramédical par exemple, amené à soigner le patient. Car nous l'avons vu, le patient se sent souvent incompris des professionnels de santé, ce qui peut entraver la prise en charge.

Le patient souhaite aussi partager diverses informations comme nous l'avons vu, les réunions de patients n'étant pas toujours sollicitées pour diverses raisons. On peut alors imaginer un forum qui permettrait d'informer d'avantage le patient, en dépassant le problème du jargon médical, de la non-disponibilité des professionnels par exemple. Le vécu impacte beaucoup sur les connaissances et donc sur l'observance, on peut alors penser que le partage du vécu apportera davantage au patient que la théorie. Si la plupart des forums sont dédiés aux patients seuls, il peut être intéressant d'avoir un avis mais surtout le regard d'un professionnel de santé spécialisé, afin de répondre à certaines de leurs questions voire, au besoin, nuancer quelques propos. Il faut en effet garder à l'esprit qu'aucun patient n'évolue de la même manière. De plus, dans le cadre d'une éducation thérapeutique, il faut certes modifier les comportements de santé des patients, mais de façon adaptée !

Au delà de ces rencontres fictives, certains préfèrent rencontrer directement d'autres patients. Au cours de ces réunions, on peut imaginer des mises en situation, interactives, encadrées par un professionnel, notamment pour déterminer la conduite à tenir en cas d'urgence, plus concret qu'une simple information, que le patient a souvent tendance à oublier.

Parmi les principales préoccupations identifiées dans cette thèse, on retrouve l'évolution de la pathologie, imprévisible, mais aussi l'avenir de sa prise en charge. Afin de les garder informés des avancées thérapeutiques, un blog pourrait être mis en place à ce propos. Sur le site qui pourrait être créé, on peut aussi imaginer mettre à disposition des patients l'ensemble des démarches qui peuvent être faites (déclaration de l'affection longue durée, dossier à déposer à la MDPH, aides à domicile, ...). Si l'association de patients permet d'aider et de soutenir le patient dans ces différentes démarches, les centres de référence, pluridisciplinaires, permettent aussi un accès systématique à une aide psychologique, cette démarche étant souvent difficile à faire pour les patients. Le patient souhaite avant tout conserver une vie active, tant sur le plan social que professionnel, la pathologie étant d'autant plus difficile à accepter si cela leur paraît impossible. Il est donc important d'accompagner le patient dans ces formalités... De la même façon, le regard des autres peut entraver une bonne prise en charge de la maladie et là encore, un accompagnement est nécessaire.

Nous parlons ici d'un site web car internet est la troisième source d'information des patients dans cette étude. Il faut cependant orienter les patients, de même que les professionnels de santé non expérimentés, vers des sites fiables. Pour cela, il faut aussi informer le patient : le « HON Code » présent sur la page des sites permet de garantir la fiabilité des informations qui y sont trouvées ; une vérification des dates de mise à jour peut, elle aussi, s'avérer utile (66).

Le site Myasthenie.fr (67), répond à la plupart des critères précédents : il s'agit d'un site consacré à la myasthénie, créé pour les patients et leur entourage, qui va permettre d'accéder à des informations sur la pathologie, les traitements, mais aussi sur les différentes aides. Créé par des patients, un forum est aussi disponible (myasthenie.com). Il serait intéressant de voir si le partage d'informations entre patients, sans intervention d'un professionnel de santé, peut être source d'informations inexactes, voire faussées, pouvant mettre en péril la prise en charge du patient. Ce site pourrait être utilisé comme base et amélioré d'après les propositions précédentes ; des propositions pourraient être émises sur ce site, afin d'avoir l'avis des patients.

Différentes fiches sur la pathologie pourraient être mises directement à portée du patient, soit sur le site web envisagé, soit sous forme de « kit d'informations » apportant toutes les informations nécessaires au patient sur la pathologie et les phases d'aggravation, ou encore des cas particuliers comme la grossesse dans le cadre de la myasthénie, le tout sous forme de fiches. Il faut en effet penser que, si internet est une grande source d'informations, elle n'est pas accessible à tous. Ce kit pourrait contenir une fiche sur la pathologie telle que celle réalisée par l'AFM, à portée du patient, et avec des explications claires et succinctes sur des points essentiels à connaître pour le patient. On rappelle en effet que même si le patient ne subit pas de phases d'aggravation, il doit savoir les reconnaître, voire les anticiper, les gérer et identifier les facteurs déclenchants notamment ce qui n'est pas systématiquement le cas comme nous avons pu le constater. Pour les patients souhaitant ensuite en savoir davantage, un lien vers des informations étoffées pourrait être mis en place. Certains sujets reviennent régulièrement dans les demandes d'information du patient : la chirurgie thymique et ses suites, les différents examens réalisés au cours de la

pathologie et leurs résultats ou encore vivre avec la myasthénie au quotidien. Plusieurs de ces brochures existent déjà sur le site internet de l'AFM par exemple ; il suffit simplement de les mettre à disposition voire de les adapter aux demandes du patient exprimées dans cette enquête.

L'intérêt de ces fiches est qu'elles restent alors à disposition du patient, qui pourra alors s'informer au moment voulu. Par ailleurs, plusieurs patients nous ont fait part de leur difficulté à poser des questions au professionnel de santé : ces brochures pourraient alors être une première solution, le temps de construire la relation de confiance médecin-patient.

L'information orale viendra ensuite consolider ces connaissances et répondre de façon plus spécifique aux besoins et aux questions des patients, qui détiendront toujours un support, pour entretenir leurs connaissances s'ils le désirent.

Autre document à mettre systématiquement à disposition, dans le « kit » par exemple : la carte d'urgence de la myasthénie, que le patient devra toujours garder sur lui. Il est impératif de les y inciter. Plusieurs patients ont mentionné la complexité de cette nouvelle carte ; en effet, le patient connaît globalement bien sa pathologie et il serait préférable de développer plus clairement les phases d'aggravation pour accompagner le patient dans son évolution. De plus, il serait possible d'ajouter le lien vers le site web créé et consacré à la myasthénie. Le lien concernant la prise en charge en cas d'urgence pour le professionnel qui y est confronté est bien inscrit.

Au cours de sa prise en charge, par un médecin, un infirmier ou encore un pharmacien, le patient pourra alors le mettre en lien avec ce site afin d'y trouver rapidement les informations nécessaires : le patient participe ainsi à sa prise en charge. Dans tous les cas, il est important pour le patient d'être orienté vers un spécialiste mais aussi vers l'association de patients car, nous avons pu le constater, les informations délivrées sont complémentaires.

Cette thèse ayant pour but d'envisager la mise en place de différents outils éducatifs destinés au patient et de mieux comprendre le rôle à jouer pour le pharmacien dans cette maladie, il aurait été intéressant de s'intéresser à l'avis du patient lui-même : « Selon vous, quel rôle joue votre pharmacien de ville dans votre pathologie ? Quel rôle sinon pourrait-il avoir ? ». Il serait aussi intéressant de réaliser une étude complète des médicaments pris par le patient atteint de myasthénie, en consultant les différents dossiers médicaux, pharmaceutiques mais aussi en exploitant sa petite pharmacie à domicile par exemple.

Parmi les outils pouvant être mis à disposition du patient, par le pharmacien, ou par l'intermédiaire du site internet, il serait adéquat de faire un point sur les suivis nécessaires dans le cadre de cette pathologie, mais aussi faire une brochure claire sur la conduite à tenir sous immunosuppresseurs (risque infectieux, conduite à tenir face à une infection, points d'appel infectieux, *etc*). Il est aussi important comme nous l'avons vu de faire connaître au patient le risque de crise cholinergique, afin d'améliorer l'auto-prise en charge des phases d'aggravation. On peut aussi envisager une fiche sur Quoi faire ou ne pas faire sous traitement pour la myasthénie, avec les règles hygiéno-diététiques simples associées aux corticoïdes, les risques en cas d'arrêt ou de surdosage des différents traitements, voyager avec son traitement, *etc*. Point important à revoir aussi : les effets indésirables médicamenteux, leur gestion au quotidien et leur prévention ; il est en effet indispensable de mieux informer sur ces points pour améliorer l'observance du patient. Si celle-ci n'a pas été mesurée au cours de l'enquête, de nombreux patients ont souligné la crainte des traitements, de leurs effets indésirables, qui a largement pu l'influencer.

La liste des médicaments à éviter dans la myasthénie, régulièrement mise à jour, pourra aussi être mise facilement à disposition sur le site internet envisagé, pour les patients comme pour les professionnels. Si le médecin apparaît comme l'acteur de santé principal pour certains patients dans cette enquête, d'autres sont beaucoup plus actifs et, en mettant à disposition une liste exhaustive des médicaments à risque, il faut aussi avertir le patient afin d'éviter l'inobservance: tous ces médicaments ne peuvent être exclus de l'arsenal thérapeutique, le prescripteur doit peser la balance bénéfices-risques et en discuter avec le patient, l'informer. Sur la totalité des médicaments à risque pris par notre échantillon, très peu ont finalement provoqué une aggravation des symptômes. Une recherche approfondie sur les mécanismes d'interactions des médicaments avec la

myasthénie devrait aussi être réalisée, afin d'éclairer les choix de traitements pour d'éventuelles pathologies associées.

Conclusion

THESE SOUTENUE PAR : Aurélie CASTELEYN

TITRE : Evaluation des besoins des patients atteints de myasthénie, particulièrement du point de vue du pharmacien

Dans cette thèse, nous avons cherché à déterminer les besoins des patients atteints de myasthénie, mais plus précisément quel rôle pouvait jouer le pharmacien confronté à cette pathologie auto-immune.

Si ce projet a pu aboutir après plusieurs mois de recherche et de travail, après avoir rencontré de nombreux patients, après avoir procédé à une étude minutieuse de leurs réponses et de leur discours, il a surtout pu mettre en évidence que si la place du pharmacien semble actuellement mineure, de nombreuses lacunes existent notamment concernant les connaissances des patients sur la thérapeutique.

Désormais, il est évident que le pharmacien peut jouer un rôle majeur pour ces patients atteints de myasthénie. Il a avant tout un rôle à jouer dans la coordination des soins. Il doit pouvoir orienter le patient vers une structure spécialisée, toujours en ayant pour objectif d'améliorer sa prise en charge et donc sa qualité de vie. De par sa proximité avec le patient, le pharmacien peut aussi orienter facilement vers l'association de patients, d'autant plus s'il constate le besoin pour le patient de s'informer, de rencontrer et partager...

La myasthénie est une pathologie propice aux interactions médicamenteuses, du point de vue de sa prise en charge thérapeutique mais aussi de sa physiopathologie. Le rôle du pharmacien est donc ici aussi central, avec une mise en place du dossier pharmaceutique partagé indispensable. Parmi les connaissances des patients évaluées ici, la

partie concernant la prise en charge thérapeutique apparaît la moins bien gérée alors que les patients se posent peu de questions sur celle-ci, en dehors des avancées thérapeutiques. La peur du médicament revient cependant à de multiples reprises. Il est alors du ressort du pharmacien d'améliorer leur information afin de limiter l'iatrogénie médicamenteuse, de leur permettre des choix éclairés quant aux traitements envisagés et de l'encourager correctement dans sa prise en charge.

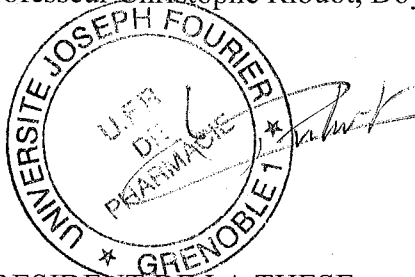
Ce travail permet de mieux connaître une pathologie rare, d'aider les pharmaciens à une intervention pertinente quant à la prise en charge médicamenteuse, d'orienter une éducation thérapeutique, de répondre spécifiquement aux besoins des patients. Cet ensemble ne pouvant s'envisager qu'en collaboration avec les autres professionnels de santé, afin d'allier les connaissances le savoir-faire et le savoir être indispensables pour améliorer la prise en charge du patient.

Le patient myasthénique en attente de nombreuses informations notamment, il serait intéressant de savoir comment il perçoit notre rôle à jouer...

(*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER

(*) Grenoble, le 14/5/2013

(*) Le Professeur Christophe Ribuo, Doyen de la faculté



(*) LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr Jean CALOP
Pôle Pharmacie
Pav. Moidieu CHU de Grenoble
38700 La TRONCHE

Bibliographie

- (1) Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (J.O. 22 juillet 2009)
- (2) Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Les maladies rares.
<http://www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares.html>, consulté le 12/12/2012
- (3) Herson S, Tranchant C. La myasthénie acquise. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2009. www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf consulté en ligne le 14/06/2012
- (4) Avancées dans la myasthénie auto-immune. Savoir et comprendre. AFM. 2010
- (5) Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. Semin Neurol. 2004; 24 (1):17-20.
- (6) Décision N° 1295/1999/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003) (J.O. 22 juin 1999)
- (7) Les cahiers d'Orphanet. Série Maladies Rares. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Novembre 2012.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_p_ar_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf consulté en décembre 2012
- (8) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009 ; 8 (5) : 475-490.
- (9) Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis, 2007 ; 2(44)
- (10) Goldenberg WD, Shah AK. Myasthenia Gravis. Medscape reference.
<http://emedicine.medscape.com/article/1171206-overview#showall> consulté dernièrement le 10/03/2013
- (11) Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 2003; 998: 407-412.
- (12) Les cahiers d'Orphanet. Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de

maladies rares.

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_reference_1abellises_maladies.pdf , consulté le 22/07/2012

- (13) Ministère de la santé et des solidarités. Plan national maladies rares 2005-2008. Réédition février 2006.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Maladies_rares_plan_sante_publicque_2005_2008.pdf consulté en ligne le 22/07/2012
- (14) Lammens S, Hounfodji P, Krejci E, Plaud B. Physiologie de la plaque motrice. Dans : Elsevier Editions. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. 2007. p.325-340.
- (15) Masson C, Lecorre F, Boukriche Y. Le récepteur périphérique de l'acétylcholine : physiologie, physiopathologie appliquée aux maladies neuromusculaires et à la curarisation. Réanimation. 2001 ; 10 (4) : 360-367.
- (16) Pénission-Besnier I. Traitement de la myasthénie auto-immune. Revue neurologique. 2010 ; 166 : 400-405.
- (17) Mekrani S, Brignol TN. Myasthénie auto-immune, Savoir et comprendre. AFM. 2006.
- (18) Le Panse R, Cizeron-Clairac G, Cuvelier M, Truffault F, Bismuth J, Nancy P et al. Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1132: 135-142.
- (19) Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord. 2008; 1 (2): 36-51.
- (20) Lisak RP. Handbook of myasthenia gravis and myasthenic syndromes. 1ère éd. Informa Healthcare. 1994.
- (21) Turner C. A review of myasthenia gravis: Pathogenesis, clinical features and treatment. Current anaesthesia and critical care. 2007; 18 (1):15-23.
- (22) Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. J Neurol Sci. 2007; 261 (1-2): 127-133
- (23) Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. Q J Med. 2009; 102:97-107.
- (24) ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> , dernière consultation en décembre 2012.

- (25) Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Fuentes-Alexandro S, Riebeling C, Cervera R. Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2007; 6:373-378.
- (26) Dorosz P. Guide pratique des médicaments Dorosz 2010. 29^e éd : Maloine ; 2009.
- (27) Argov Z, McKee D, Agus S, Brawer S, Shlomowitz N, Ben Yoseph O et al. Treatment of human myasthenia gravis with oral antisense suppression of acetylcholinesterase. *Neurology.* 2007; 69 (7) : 699-700
- (28) Gilchrist JM. Myasthenia gravis. Medical update for psychiatrists. 1998; 3 (4):113-118
- (29) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane database Syst Rev.* 2005; (2)
- (30) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol.* 1984; 15: 291-298
- (31) Interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. *La Revue Prescrire.* 2011 ; 31 (338) Suppl.
- (32) The Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology.* 2008; 71:394-399.
- (33) The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. NIH Consensus Statement 1986 Jun 2-4; 6 (4):1-7.
- (34) Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007; 68: 837-841.
- (35) Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Le guide Pharmacoclinique. Le Moniteur des pharmacies. 2009.
- (36) Vial T. Interactions médicamenteuses : L'évaluation et le groupe de travail Interactions médicamenteuses de l'Afssaps. 2005.
http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e40e2860ec6fe38f8708cfdaab704b65.pdf consulté le 21/11/2012.
- (37) ANSM. Interactions médicamenteuses. [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0) , consulté le 21/11/2012

- (38) Conort O, Bedouch P, Juste M., Augereau L, Charpiat B, Roubille R et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. J Pharm Clin, 2004. 23(3): p. 141-147
- (39) Grover SA, Lowenstevn I, Joseph L, Kaouache M, Marchand S, Coupal L et al. Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy : the CHECK-UP study : a randomized controlled trial. Arch Inter Med. 2007; 167 (21):2296-2303.
- (40) Morris LA, Halperin JA. Effects of written drug information on patient knowledge and compliance: a literature review. Am J Public Health. 1979; 69 (1):47-52.
- (41) Williams MV, Baker DW, Parker RM, Nurss JR. Relationship of functional health literacy to patients' knowledge of their chronic disease. A study of patients with hypertension and diabetes. Arch Intern Med. 1998; 158 (2):166-172.
- (42) Orphanet. www.orpha.net dernière consultation en ligne en avril 2013.
- (43) Tranchant C, Weiss N, Bagou G. Appel pour un patient atteint de myasthénie auto-immune. Orphanet Urgences. 2010. Consulté en ligne le 04/11/2012
<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/RegulationMyasthenieAutoImmune.pdf>
- (44) Pascuzzi RM. Medications and Myasthenia Gravis (a reference for Health Care Professionals). Myasthenia Gravis Foundation of America. 2000.
<http://www.myasthenia.org/LinkClick.aspx?fileticket=JuFvZPPq2vg%3d&tabid=125> consulté le 06/07/2012.
- (45) Banque de données Claude Bernard en ligne <http://www.resip.fr/> revue en juin 2010, dernière consultation en juin 2012
- (46) Theriaque. www.theriaque.org dernière consultation en juillet 2012.
- (47) Décret n°2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie (J.O. 01 juillet 2008)
- (48) Ahmed A, Simmons Z. Drugs which may exacerbate or induce myasthenia gravis: a clinician's guide. The internet journal of neurology. 2009; 10(2)
- (49) Groupe de travail Maladies Rares. Les maladies rares. Enquête sur la situation des personnes atteintes de maladies rares au Grand-Duché de Luxembourg : Ministère de la santé-Direction de la santé ; février 2011.

- (50) Beuscart JS. Etude sur les besoins et les attentes en matière d'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares. Contribution au débat public du 17 janvier 2006. AFM. 2006.
- (51) Kole A, Faurisson F. The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. EURORDIS. 2009.
- (52) Assal JP. Traitement des maladies de longue durée : de la phase aiguë au stade de la chronicité. Une autre gestion de la maladie, un autre processus de prise en charge. Encycl Med Chir Therapeutique, 1996, p.25-005.
- (53) Paul RH, Nash JM, Cohen RA, Gilchrist JM, Goldstein JM. Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2001; 24 (4):512-516.
- (54) Kulkantrakorn K, Jarungkiatkul W. Quality of life of Myasthenia gravis patients. J Med Assoc Thai. 2010; 93 (10):1167-1171.
- (55) Queneau P. L'automédication, source d'accidents ? : Réflexions et recommandations pour des mesures préventives. Médecine. 2008 ; 4 (5) : 203-206.
- (56) Etude sur le libre accès en pharmacie. AFIPA/UPMC. 11 juillet 2012.
http://www.afipa.org/fichiers/20120711115951_Etude_libre_acces.pdf consulté en ligne le 12/10/2012
- (57) Coulomb A, Baumelou A. Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs. Ministère de la santé et de la protection sociale. 2007.
- (58) Berthier N. Les techniques d'enquêtes en sciences sociales. Méthodes et exercices corrigés. 4^{ème} édition. 2010.
- (59) INSEE. Population par sexe et groupes d'âges quinquennaux au 1^{er} janvier 2013, France hors Mayotte. www.insee.fr consulté en ligne le 1^{er} février 2013
- (60) INED. Population par sexe et groupe d'âges en France métropolitaine. 15 janvier 2013. Consulté en ligne le 1^{er} février 2013.
- (61) Amrous N, Barhoumi M. Emploi et chômage des personnes handicapées. Synthèse.stat' Novembre 2012 ; 1 : 19-21.
- (62) Ministère des affaires sociales et de la santé. Métiers de la santé.
<http://www.sante.gouv.fr/lire-la-suite.html> consulté en ligne le 15 janvier 2013

- (63) Allonier C, Guillaume S, Sermet C. De quoi souffre-t-on ? Etat des lieux des maladies déclarées en France Enquête décennale santé INSEE 2002-2003. Questions d'économie de la santé. 2007 ; 123 :1-6.
- (64) Lacaille S. Observance des traitements médicamenteux. Th D Pharm, Paris ; 2002.
- (65) ANSM. Ketek® (télithromycine) : Précaution d'emploi chez les patients myasthéniques. 17 avril 2003. Consulté en ligne <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/KETEK-R-telithromycine-Precaution-d-emploi-chez-les-patients-myastheniques> le 01/04/2013
- (66) HAS. Internet santé : faites les bons choix. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/internet_sante_faites_bons_choix.pdf , consulté le 05/04/2013
- (67) www.myasthenie.fr consulté le 05/04/2013
- (68) Afssaps. Thesaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour en mars 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/98c755303b2878b3c8ea7b27519796f2.pdf consulté en ligne en juillet 2012
- (69) ANSM. Thesaurus – Différentiel. Novembre 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b3e97ded148503d09ff380bbb2c6c43.pdf consultée en ligne en décembre 2012
- (70) Charpiat C. Base de données des interactions médicamenteuses. Mise à jour en mai 2010.
- (71) Pharmacorama Connaissance des médicaments. Antinéoplasiques analogues des bases puriques. http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Synthese_DNA_RNAa4_2.php consulté en ligne le 06 juin 2012
- (72) Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis. An update. Arch Intern Med. 2007; 157 (4):399-408.
- (73) Chavatte P, Lesieur D. Les antipaludiques. Dans : Vaubourdolle M. Infectiologie. 3è éd. : Wolters Kluwer; 2007. p927-952.

Annexes

Annexe 1 : Interactions médicamenteuses pour les traitements les plus prescrits dans la myasthénie (24,31, 38, 46, 68, 69,70,71)

Contre-indication
Déconseillée
Précaution d'emploi
A prendre en compte
Interaction publiée mais non signalée par le GTIAM de l'AFSSAPS

Classe thérapeutique/ Médicament	Classe médicamenteuse OU médicament impliqué dans l'interaction	Nature de l'interaction	Recommandations
Anti- cholinestérasique TOUS	Anticholinestérasiques (indiqués dans myasthénie, maladie d'Alzheimer, atonie intestinale), pilocarpine	Majoration des EI (effets cholinergiques, notamment digestifs)	
	Médicaments atropiniques (imipraminiques, phénothiazines, certains anti-histaminiques...)	Antagonisme pharmacologique Et risque de crise cholinergique à l'arrêt de l'atropinique	
	Suxaméthonium	Risque d'allongement du bloc moteur	
Anti- cholinestérasique NEOSTIGMINE Inj uniquement	Médicaments torsadogènes	Majoration EI	Surveillance clinique (électrocardiogramme,...)
	Dépresseurs respiratoires (morphiniques, opiacés, barbituriques...)	Majoration EI	Surveillance clinique
	Médicaments bradycardisants	Majoration de l'effet	Surveillance clinique régulière, surtout à l'initiation
Glucocorticoïdes TOUS Métabolisation hépatique par CYP 3A4 donc attention aux inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4	Isoniazide	Interaction métabolique ↑métabolisme de l'isoniazide et l'isoniazide ↓ celui des corticoïdes	Surveillance clinique et biologique
	Inducteurs enzymatiques du CYP3A4	Interaction métabolique ↓ efficacité des corticoïdes	Adaptation posologique si besoin
	Topiques gastro-intestinaux	Interaction sur l'absorption ↓absorption digestive du corticoïde	Prise à distance (2 heures)
	Ciclosporine	Interaction sur l'élimination ↓ clairance du corticoïde donc ↑ de sa concentration	

	Médicaments torsadogènes	Majoration EI L'effet hypokaliémiant des corticoïdes peut majorer le risque de troubles du rythme	Surveillance cardiologique et biologique (kaliémie)
	Digitaliques	Majoration EI (des digitaliques) L'hypoK majore leur toxicité	Surveillance clinique, biologique et électrocardiogramme
	Médicaments hypokaliémiants	Majoration EI	Surveiller toute kypoK
	Aspirine = acide acétylsalicylique posologie $\geq 1\text{g}/\text{prise}$ ou $3\text{g}/\text{jour}$	Majoration EI \uparrow risque hémorragique	
	Aspirine = acide acétylsalicylique posologie $\geq 0.5\text{g}/\text{prise}$ et/ou $< 3\text{g}/\text{j}$	(d'autant que le corticoïde diminue aussi l'élimination de l'aspirine)	
	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Majoration EI Hausse du risque hémorragique	
	Anti-coagulants oraux : AVK et nouveaux anti-coagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban	Majoration EI (hémorragie) + Impact éventuel des corticoïdes sur le métabolisme des AVK et sur les facteurs de coagulation	Renforcer suivi INR et surveillance clinique (surtout lors de l'initiation et de l'arrêt de l'association)
	Médicaments hyperglycémiant	Majoration EI \uparrow hyperglycémie voire diabète	Surveillance glycémique
	Médicaments susceptibles d'induire une rétention hydrosodée	Majoration EI Risque œdème et insuffisance cardiaque	
	Fluoroquinolones	Majoration EI \uparrow Risque de tendinopathie (voire de rupture tendineuse)	Arrêt de l'antibiotique dès les premiers signes de douleur tendineuse
	Médicaments hypoglycémiant	Antagonisme d'effet Corticoïdes hyperglycémiant	Suivi glycémique accru
	Anti-hypertenseurs, traitement anti-glaucomeux	Antagonisme d'effet Rétention hydrosodée induite par les corticoïdes	
	Immunosuppresseurs	Majoration de l'effet (recherchée dans cette indication)	

	Vaccins vivants atténués : Rougeole, Oreillons, Rubéole, poliomyélite buvable, fièvre jaune, rotavirus, varicelle, BCG (bacille de Calmette et Guérin)	Risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle	
Dexaméthasone	Praziquantel	Interaction métabolique ↑métabolisme hépatique du praziquantel	
Corticoïdes voie IV uniquement	Curares non dépolarisants (atracurium, pancuronium...)	Risque de myopathie sévère (réversible)	
IS (Immuno-suppresseurs) CICLOSPORINE Métabolisation hépatique, essentiellement par CYP 3A4 Élimination biliaire ++ Inhibiteur de certains enzymes	Dabigatran (inhibiteur de la thrombine)	Interaction métabolique Concentration de dabigatran multipliée par 2 (↑ EI notamment saignements)	
	Aliskiren	Interaction métabolique Concentrations d'aliskiren multipliées par 5 (↑↑ EI)	
	Bosentan	Interaction métabolique ↑↑ bosentan et ↓↓ ciclosporine (bosentan inducteur)	
	Pitavastatine, Rosuvastatine	Interaction métabolique ↓↓ du métabolisme de la statine (↑↑ EI type rhabdomyolyse)	
	Autres statines (atorvastatine, simvastatine, fluvastatine, pravastatine)	Interaction métabolique La ciclosporine ↓ le métabolisme hépatique de la statine	Utilisation de doses faibles ou changement d'hypocholestérolémiant (statine à faible potentiel d'interaction : pravastatine)
	Ezetimibe	Interaction métabolique	

Substrat et inhibiteur de la glycoprotéine P		↑ concentrations de l'ézétimibe (donc ↑ de ses EI musculaires) Et possible ↑ de la ciclosporine	
	Répaglinide	Interaction métabolique La ciclosporine inhibe CYP3A4 et ↑ absorption du répaglinide donc ↑ sa concentration	Surveillance glycémique ++ si association indispensable
	Inhibiteurs de protéases (IP) : IP boostés par le ritonavir, nelfinavir	Interaction métabolique L'IP inhibe le CYP 3A4 et l'IS augmente la concentration d'IP (↑ concentration immuno-suppresseur donc ↑ de ses EI)	
	Autres Inhibiteurs de protéases (IP)		Suivre le taux d'IS, la fonction rénale et adapter les posologies si besoin et dosages de l'IP
	Delavirdine (INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)	Interaction métabolique théorique Inhibition du CYP3A par l'IS et l'INNTI donc ↑ des 2 médicaments	
	MMF	Interaction métabolique ↓ concentrations de MMF	Suivi taux MMF dans sang
	Dompéridone	Inhibition métabolique Ciclosporine inhibe la glycoprotéine P donc risque ↑ syndrome parkinsonien induit par la dompéridone	
	Stiripentol	Inhibiteur métabolique (CYP 3A4) ↑ concentrations plasmatiques de l'IS donc ↑ EI	
	Dronédarone		
	Amiodarone		
	Jus de pamplemousse		
	Clarithromycine, Télithromycine, Erythromycine <i>per os</i>		
	Autres macrolides (azithromycine, josamycine, midecamycine, roxithromycine) (sauf spiramycine)		
	Nicardipine		Suivre le taux d'IS, la fonction

	Antifongiques azolés: itraconazole, kétoconazole et posaconazole		rénale et adapter les posologies si besoin
	Antifongiques azolés : fluconazole et voriconazole		
	Inhibiteurs calciques (vérapamil et diltiazem)		
	Synergistines (pristinamycine, quinupristine + dalfoprastine)		
	Ranolazine		
	Danazol		
	Boceprevir, telaprevir (traitement Hépatite C en ATU)		
	Cimétidine ≥ 800 mg/j		
	Acide fusidique	Interaction métabolique (notamment CYP3A4) \uparrow concentrations de ciclosporine et donc \uparrow de la créatininémie	Dosages sanguins, suivi fonction rénale et adaptation posologique si besoin
	Chloroquine		
	Sulfinpyrazone (plus commercialisé)		
	Terbinafine		
	Ticlopidine		
	Glibenclamide	Interaction métabolique \uparrow ciclosporine	
	Millepertuis voie orale	Inducteur métabolique puissant $\downarrow\downarrow$ effet de l'IS	(si association fortuite : ne pas stopper brutalement mais suivre de près le taux d'IS dans le sang)
	Modafinil	Interaction métabolique \downarrow ciclosporine	
	Autres inducteurs enzymatiques puissants (carbamazépine, phénobarbital,	Inducteur métabolique \downarrow effet de l'IS	Dosage de l'IS et adaptation posologique si besoin

	phénytoïne et fosphénytoïne, primidone, rifampicine, rifabutine, névirapine)		
	Lincosanides (clindamycine, lincomycine)	Interaction métabolique (mécanisme non clair) ↓ IS	Dosages sanguins renforcés et adaptation posologique si besoin
	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Interaction métabolique (mécanisme non clair) ↓ ciclosporine (surtout en IV) et ↑ créatininémie	
	Orlistat	Inhibition de l'absorption Au niveau intestinal de la ciclosporine	Prendre à au moins 3h de distance, surveiller les taux thérapeutiques
	Sévélamer	Inhibition de l'absorption Le sévélamer fixe l'IS qui est moins absorbé	Prise à au moins 2 h de distance
	Analogues de la somatostatine (lanréotide, octréotide)	Inhibition de l'absorption Au niveau intestinal de la ciclosporine per os	Dosages sanguins et adaptation posologique pendant l'association
	Acides biliaires = Acide ursodéoxycholique	Interaction sur l'absorption ↓ solubilité intraluminale de la ciclosporine donc variation de sa concentration	(prendre à distance)
	Métoclopramide	Interaction sur l'absorption ↑ biodisponibilité de la ciclosporine par ↑ de la motilité gastrique	
	Méthylprednisolone IV	Interaction sur l'élimination ↑ ciclosporine et créatininémie	
	Prednisolone	Interaction sur l'élimination La ciclosporine ↓ la clairance de la prednisolone	
	Irinotécan	Interaction sur l'élimination ↓ clairance irinotécan	
	Micafungine IV	Interaction sur l'élimination ↓ clairance ciclosporine	Dosages sanguins et adaptation posologique si besoin
	Colchicine	Majoration EI et interaction sur l'élimination	Attention surtout en cas

		Addition EI musculaires Et la ciclosporine ↓ élimination de la colchicine donc ↑ ses EI	d'Insuffisance Rénale pré-existante Surveillance clinique et adaptation de posologie si besoin
	Médicaments hyperkaliémiants	Majoration EI ↑ kaliémie potentiellement létale	(Sauf si hypoK)
	Nifédipine	Majoration EI EI type gingivopathie (et nifédipine inhibiteur métabolique 3A4)	Choisir une autre dihydropyridine
	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Majoration EI Néphrotoxicité	Suivi fonction rénale
	Médicaments néphrotoxiques	Majoration EI	
	Diurétiques hypokaliémiants	Majoration EI Risque ↑ créatininémie et ↑ acide urique (voire goutte)	
	Autres immunosuppresseurs (cytotoxiques...)	Majoration d'effet IS (donc ↑ risque infectieux)	
	Vaccins à virus vivants	Risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle	Utiliser le vaccin inactivé s'il existe (ex : poliomyélite)
Cytotoxiques TOUS	Phénytoïne, fosphénytoïne	Interactions métaboliques ↓ absorption anti-épileptique par altération de la muqueuse digestive (donc risque convulsion) Et ↑ métabolisme hépatique du cytotoxique donc ↓ efficacité Et ↑ toxicité du cytotoxique (altération muqueuses digestives)	
	AVK	Variation INR	Suivi renforcé INR ou préférer héparine


	Immunosuppresseurs	↑ effet IS	
	Vaccin fièvre jaune (anti amaril)	Risqué maladie vaccinale généralisée mortelle	
	Autres vaccins vivants	Risque maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle	
AZATHIOPRINE Prodrogue qui va rapidement être dégradée en molécule active : 6-mercaptopurine Elimination sous forme de métabolite inactif après action de la xanthine oxydase et de la TPMT	Inhibiteurs de la xanthine oxydase : Allopurinol, fébuxostat	Interaction métabolique Inhibition de la xanthine oxydase par l'hypouricémiant et risque insuffisance médullaire (réversible mais grave)	
	Ribavirine	Inhibition métabolique (inhibition inosine monophosphate déshydrogénase) ↑ de l'azathioprine donc ↑ EI notamment hématologiques	
	Dérivé de l'acide aminosalicyclique (mésalazine, sulfasalazine...)	Inhibiteur métabolique (inhibition TPMT) ↑ azathioprine et ↑ EI myélosuppresseur	
	Furosémide	Inhibiteur métabolique (inhibition TPMT <i>in vitro</i>)	Surveillance
	Autres traitements myélotoxiques	Majoration EI	
Mycophénolate Mofétil (MMF) Métabolite actif = acide mycophénolique Inactivation par	Lobucavir	Potentialisation d'effet MMF potentialise son effet	
	Tacrolimus	Interaction métabolique ↑ tacrolimus et ↑ MMF	
	Zidovudine	Interaction métabolique ↑ myélotoxicité du MMF (par compétition au niveau d'un enzyme)	
	Fluoroquinolones	Interaction métabolique	
	Pénicillines A	↓ des concentrations de MMF	

glucurono- conjugaison Présence d'un cycle entéro- hépatique Élimination rénale	Telmisartan	Interaction métabolique ↓ MMF par induction du PPAR-γ	Faire suivi taux sanguins en cas d'association
	Ciclosporine	Interaction métabolique ↓ MMF	
	Association métronidazole + norfloxacin	Interaction métabolique ↓ MMF	
	Rifampicine	Interaction métabolique ↓ MMF	
	Cholestyramine et autres médicaments interférant avec le cycle entéro-hépatique	Interaction sur l'absorption ↓ MMF donc risque ↓ efficacité (↓ absorption intestinale)	Surveillance
	Inhibiteurs de la pompe à protons	Interaction sur l'absorption ↓ résorption digestive du MMF	
	Sels de fer	Interaction sur l'absorption ↓ biodisponibilité du MMF	
	Sévélamer	Interaction sur l'absorption Probable	Prise à 2 h d'intervalle
	Digoxine	Interaction sur l'absorption MMF peut ↓ son absorption par altération de la muqueuse digestive	
	Aciclovir, ganciclovir, valganciclovir	Interaction sur l'élimination Compétition au niveau de la sécrétion tubulaire (↑ mutuelle des concentrations)	Surveillance et adaptation posologique si besoin (en général que si Insuffisance Rénale)
	Probenécide		
	Médicaments à toxicité hématologique	Majoration EI	

Légende : AVK : anti-vitamine K ; EI : effet indésirable ; hypoK : hypokaliémie ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INR : international normalized ratio ; IP : inhibiteur de protéase ; IS : immunosuppresseur ; PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor ; TPMT : thiopurine méthyltransférase

Annexe 2: Cartes officielles de Myasthénie, rédigées par l'AFM et le Ministère de la Santé

 <p>Liberté • Égalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Ministère de la Santé et des Solidarités Direction Générale de la Santé</p> <h3>Informations et conseils</h3> <div style="background-color: #e91e63; color: white; text-align: center; padding: 10px; border-radius: 10px; margin: 20px 0;"> <h2>Myasthénie</h2> </div>  <p>Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.</p>	<p>Pour toute information concernant la maladie, consultez : (For further information on this disease)</p> <p>> le site « Orphanet » : www.orpha.net rubrique « myasthénie rubrique « Orphanet urgences</p> <p>> site de l'Association Française contre les Myopathies : www.afm-france.org</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <p>Liberté • Égalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Ministère de la Santé et des Solidarités Direction Générale de la Santé www.sante.gouv.fr</p>  <p>AFM Association Française contre les Myopathies 1, rue de l'Internationale - BP 59 91000 Evry N° auur : 0 810 811 088</p> </div> <p>En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.</p> <p>Ce document a été établi par le Ministère de la Santé et des Solidarités en concertation avec des professionnels des centres de référence pour les maladies neuromusculaires et l'Association Française contre les Myopathies (AFM).</p> <p style="text-align: right;">Décembre 2006</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<h3>Les règles d'or</h3>  <ol style="list-style-type: none"> 1) Prévoyez un suivi spécialisé régulier ; à chaque consultation ; vous bénéficierez d'un bilan qui comprend un examen clinique et un bilan adapté en fonction de votre état de santé (évaluation de votre fonction motrice, respiratoire...). 2) En cas d'essoufflement, d'oppression thoracique d'encombrement bronchique, de difficultés à respirer, de gêne à la déglutition à la parole, appeler ou faites appeler immédiatement le 15 ou le 112. 3) En cas d'intervention chirurgicale, d'anesthésie, de consultation urgente ou non : <ul style="list-style-type: none"> • Informez le médecin de votre pathologie, indiquez-lui le nom du médecin du centre spécialisé qui vous suit et le traitement que vous prenez. • Présentez-lui votre carte de soins. Insérez éventuellement dans le porte-carte : votre dernier bilan, les consignes écrites du médecin en cas d'urgence, la dernière ordonnance du médecin du centre spécialisé. 4) Saluez les prescriptions médicales, n'interrompez pas ou ne modifiez pas votre traitement sans avis médical et respectez les contre-indications médicamenteuses qui vous ont été précisées par votre médecin. 	<ol style="list-style-type: none"> 5) Informez votre entourage de votre maladie et de ses signes d'alerte et demandez à votre entourage d'apprendre, auprès des professionnels de santé du centre spécialisé, les gestes et aides nécessaires en cas de complication (exemple : fausse route). 6) A l'école, le médecin scolaire, en concertation avec les parents et le médecin traitant, organisera l'accueil d'un enfant atteint de myasthénie par la rédaction d'un « projet d'accueil individualisé » (le PAI). 7) Organisez, avec le médecin du travail, les aménagements nécessaires sur votre lieu de travail. 8) En cas de projet de grossesse ou de grossesse débutante, prévenez le médecin qui assure votre prise en charge spécialisée qui se mettra en contact avec la maternité. 9) Pour faciliter votre traitement, n'hésitez pas, si vous en ressentez le besoin, à demander le soutien d'un psychologue ou d'un assistant social. 10) Portez toujours sur vous cette carte de soins et présentez-la pour toute consultation urgente ou non.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Définition

- La myasthénie est une **maladie neuromusculaire, le plus souvent d'origine auto-immune**, se traduisant par un défaut de transmission nerveuse entre le nerf et le muscle. Le muscle ne peut pas se contracter normalement, ce qui se traduit par une faiblesse musculaire et une perte de puissance (fatigabilité).
- Il s'agit d'une maladie rare, atteignant 5 personnes pour 100 000, soit environ **3 000 personnes en France**. La myasthénie s'observe dans **les 2 sexes**. Elle peut débuter à **tous les âges de la vie**, mais s'observe, le plus souvent, chez la femme entre 20/40 ans, chez l'homme après 40 ans et plus rarement chez l'enfant.

Cause

- Dans la majorité des cas, la myasthénie est due à un **dysfonctionnement immunitaire** (système immunitaire = ensemble de cellules participant à la défense de l'organisme), entraînant la production anormale d'auto-anticorps dirigés contre son propre organisme (auto-immunité).
 - Il ne s'agit ni d'une maladie contagieuse ni, dans ce cas, héréditaire mais d'une pathologie acquise dite « **auto-immune** ».
 - **Des anomalies du thymus** (= organe jouant un rôle dans l'immunité situé dans le thorax) sont fréquemment observées en cas de myasthénie et nécessitent un traitement particulier.
 - **En cas de myasthénie**, des auto-anticorps (le plus souvent détectables dans le sang des malades) sont fabriqués et perturbent le fonctionnement de la jonction entre le nerf et le muscle (= l'unité motrice). Les anticorps sont dirigés contre une substance chimique, l'acétylcholine, qui joue un rôle essentiel dans la transmission de l'influx nerveux au niveau de l'unité motrice permettant le fonctionnement du muscle.
 - **Une femme atteinte de myasthénie peut transmettre les anticorps à son enfant durant la grossesse à travers le placenta** (= myasthénie néonatale). Dans ce cas, le nouveau-né peut souffrir, transitoirement, de la maladie, parfois avec des troubles sévères (troubles respiratoires et de la déglutition).
 - **Une prise en charge adaptée de l'enfant, dès la naissance**, permet la guérison complète en quelques jours ou semaines, sans récidive ni séquelles. De façon exceptionnelle, la maladie peut atteindre le fœtus et entraîner des formes plus graves de myasthénie chez le nouveau-né.
- Très rarement (2 à 3% des cas), la myasthénie est d'origine génétique (= **myasthénie congénitale**) et peut se transmettre de parents à enfant.
 - Dans ce cas, **un gène** intervenant dans la fabrication d'un des éléments de l'unité motrice est altéré (= mutation du gène) et la transmission de l'influx nerveux ne peut s'effectuer normalement.
 - **Différentes mutations de gènes ont été identifiées.**
 - Les premiers signes apparaissent habituellement dans la **petite enfance**, souvent dès la **période néonatale**, (voire en période prénatale), plus rarement à l'âge adulte.

Signes et conseils de prise en charge

- Seuls les muscles de la commande volontaire sont atteints (muscles des membres, de la face, du cou, de la parole, de la déglutition, de la respiration).
- Le nombre de muscles atteints est **variable selon les personnes**.
- La maladie peut évoluer par poussées, avec des rémissions de durée variable.

■ La fonction motrice

- L'atteinte des muscles peut **varier au cours de la journée**, s'aggravant à l'effort s'améliorant au repos avec une sensation de fatigabilité, parfois de faiblesse musculaire, surtout en fin de journée ou en cas de températures ambiantes extrêmes (froid, chaud).
- La **motricité des yeux peut être atteinte**, entraînant une vision double (diplopie) ou trouble ; les paupières supérieures peuvent tomber sur l'œil (= ptosis). L'atteinte oculaire peut être le seul signe présent de la maladie (= myasthénie oculaire).
- Une **diminution de la force musculaire** des épaules, des cuisses, peut gêner la montée des escaliers, le passage de la position assise à debout (signe du tabouret).
- La **tête peut avoir tendance à chuter en avant** en cas d'atteinte des muscles du cou. Il peut exister une difficulté à sourire en cas d'atteinte des muscles de la face.

■ La parole

Des atteintes des muscles de la face, des cordes vocales et du pharynx, sont parfois responsables d'une gêne à l'élocution, d'une **voix faible**, passant du grave à l'aigu ou d'un nasillement.

■ La fonction respiratoire

- Une diminution de la force des muscles respiratoires peut **entraîner des difficultés pour respirer, une sensation d'oppression thoracique** (= crise myasthénique), avec apparition d'un essoufflement, d'une respiration rapide, d'un encombrement des bronches.

Cette complication grave est souvent précédée de « signes avant-coureurs » (fausses routes nombreuses, gêne à la parole et à la mastication, grande fatigabilité).

- ➔ En cas de crise myasthénique ou de « signes avant-coureurs » d'une crise, il faut **immédiatement appeler ou faire appeler le 15 ou le 112** en signalant votre pathologie pour une prise en charge hospitalière urgente.
- ➔ Des **situations particulières** (prise de médicaments contre-indiqués, infections, intervention chirurgicale, anesthésie, grossesse, stress, effort important, températures extrêmes) peuvent déclencher ou aggraver une crise.

- Un surdosage du traitement de la maladie (= crise cholinergique) peut entraîner des difficultés respiratoires graves.

➔ Ne modifiez pas votre traitement sans avis médical

■ La déglutition et la mastication

- La mastication peut être perturbée ainsi que la déglutition avec le risque d'avaler de travers (= fausses routes), de reflux de boissons par le nez, d'encombrement respiratoire et de salivation excessive.

➔ Ces signes peuvent être les premiers signes ou signes « avant-coureurs » de la crise « myasthénique ».

■ La grossesse

- La grossesse, l'accouchement et les suites de couches sont des situations à risque pour les femmes atteintes de myasthénie (risque de crise myasthénique).

- La maladie ne retient pas sur la grossesse elle-même.
- A la naissance, le nouveau-né doit bénéficier d'une prise en charge et d'une surveillance (risque de survenue d'une myasthénie néonatale) d'évolution favorable en quelques jours ou semaines. L'allaitement n'est pas contre-indiqué mais doit être discuté en fonction du traitement suivi par la mère.

➔ En cas de grossesse ou de projet de grossesse, demandez un avis à votre médecin.

■ Le traitement de la maladie comporte :

- Les médicaments anti-cholinestérasiques ayant pour objectif de réduire les symptômes.
- D'autres traitements sont associés, selon les cas :
 - les échanges plasmatiques (pour réduire le taux d'anticorps présents dans le sang) ou l'administration intraveineuse d'immunoglobulines (pour neutraliser les anticorps présents), en phase de poussées
 - les corticoïdes ou les immunosuppresseurs (pour diminuer la fabrication des anticorps). Ces traitements nécessitent une surveillance médicale stricte et, pour les corticoïdes, un régime sans sel.
 - Dans certains cas, l'ablation du thymus (= thymectomie) est proposée, complétée, éventuellement, par d'autres traitements.

➔ Suivez les prescriptions et les conseils de votre médecin.

Pour éviter les complications ou pour y faire face plus efficacement, suivez les règles d'or.



**Ministère de la Santé
et des Solidarités**
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

Myasthénie (myasthenia)

Type de la myasthénie (cochez la case correspondante)

- ☐ Auto-immune (*myasthenia gravis*)
- ☐ Congénital (*congenital myasthenic syndromes*)

La myasthénie est une maladie entraînant un défaut de transmission neuromusculaire responsable d'un déficit moteur et d'une fatigabilité accentuée à l'effort.

⚠ En cas de signes respiratoires ou de troubles de la déglutition d'apparition brutale :

- hospitaliser immédiatement le malade en unité de réanimation.
- ne pas augmenter les doses d'anticholinestérasique (risque de surdosage)

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.
Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.

Pour toute information concernant la maladie, consulter :
(for further information on this disease)

- > le site « Orphanet » : www.orpha.net
rubrique « myasthénie » - rubrique « Orphanet urgences »
- > site de l'Association Française contre les Myopathies : www.afm-france.org



**Ministère de la Santé
et des Solidarités**
Direction Générale de la Santé
www.santatgouv.fr



Association Française contre les Myopathies
1, rue de l'Internationale - BP 59
91000 Evry
N° sur : 0 810 811 088

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.
(If this card is lost, please return it to the cardholder.)

Il est recommandé de conserver cette carte sur soi, elle est très utile voire indispensable en cas d'urgence.

Ce document a été établi par le Ministère de la Santé et des Solidarités en concertation avec les professionnels de santé des centres de référence pour les maladies neuromusculaires et l'Association Française contre les Myopathies (AFM).

Recommandations en cas d'urgence



- 1) En cas d'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë, d'une gêne respiratoire avec encombrement, d'un accès de dyspnée, d'une toux peu efficace ou d'une aggravation rapide des symptômes de la maladie (faiblesse musculaire, fatigabilité, voix faible, troubles de la déglutition, fausses routes alimentaires) :
 - hospitaliser immédiatement en réanimation pour le traitement symptomatique des défaillances,
 - ne pas augmenter les anticholinestérasiques (risque de surdosage),
 - rechercher une cause dédéchante : prise de médicament contre-indiqué, infection intercurrente, intervention chirurgicale, anesthésie, grossesse, effort physique important, température ambiante extrême, stress...
- 2) La prise d'un médicament chez un patient myasthénique peut déclencher une décompensation de la maladie :
 - respecter les contre-indications et précautions d'emploi,
 - instituer une surveillance clinique étroite lors de toute nouvelle prescription.
- 3) Précautions pour l'utilisation des médicaments (liste ci-après non exhaustive⁽¹⁾) :
 - **Antibiotiques** > **formellement contre-indiqués** : Aminosides parentéraux, Colistine, Cycloxylinés injectables, Tétracycline ; > **à utiliser avec précaution** : Aminosides et polymyxines en application locale, Lincomycine, Clindamycine, Fluoroquinolones
 - **Médicaments cardio-vasculaires** > **formellement contre-indiqués** : Quinidine, Procainamide, Bêta-bloquants ; > **à utiliser avec précaution** : Lidocaïne par voie IV
 - **Anesthésiques** > **formellement contre-indiqués** : La plupart des Curarins ; > **à utiliser avec précaution** : Anesthésiques volatils, Barbituriques II ou IV, Kétamine, Propofol
 - **Médicaments du système nerveux central** > **formellement contre-indiqués** : Tréméthadone, Diphenyl-Hydantoïne, Dantrolène ; > **à utiliser avec précaution** : Carbamazépine, Chlorpromazine, Lithium
 - **Divers** > **Médicaments formellement contre-indiqués** : D. Pericillamine, Magnésium IV, Quinine et Chloroquine, Halofantrine, Méfloquine, Bêta-bloquants en collyre, Oxybutyrine, Vaccins vivants (polio forme orale, rubéole...), en cas de traitement immunosuppresseurs⁽²⁾ ; > **à utiliser avec précaution** : Benzodiazépines, Phénothiazines, Quinquina, Magnésium per os, Interféron alpha, Corticoïdes en début de traitement, Patch nicotinique, Injection d'iode pour examen radiologique
 - **Interactions médicamenteuses** : Allopurinol potentialisant l'effet de l'azathioprine : réduction des 2/3 de la dose et surveillance de la NFS.

(1) Se reporter aux Informations contenues dans la rubrique « Orphanet urgences » du site : www.orpha.net
(2) Les vaccinations contre la poliomyélite (forme injectable), le tétanos et la grippe n'entraînent pas d'aggravation lorsque la myasthénie est bien contrôlée.

- 3) L'anesthésie est une situation à risque pour les personnes atteintes de myasthénie^(*) :
 - respecter les contre-indications et précautions médicamenteuses,
 - en pré-opératoire, rechercher des troubles de la déglutition et de la ventilation et si possible, disposer d'épreuves fonctionnelles respiratoires,
 - en post-opératoire, ne réaliser l'extubation que si le patient est totalement réveillé et capable de coopérer à l'évaluation de sa fonction respiratoire.
- 4) Les situations particulières :
 - > **L'intubation en urgence** :
 - ne pas utiliser de curares,
 - utiliser une sédation par les autres moyens habituels disponibles.
 - > **La douleur** :
 - appliquer les protocoles d'évaluation habituels de la douleur,
 - utiliser avec prudence les opiacés et codéinés (risque de dépression respiratoire).
 - > **Traitements particuliers d'urgence** :
 - corticothérapie : instituer une surveillance hospitalière en début de traitement (risque de crise myasthénique),
 - traitement prophylactique antipaludéen : utiliser soit l'association Atovaquone-Proguanil soit la Doxycycline orale.
 - > **La grossesse** : (risque de survenue de myasthénie néonatale et de déstabilisation de la myasthénie maternelle, surtout, en début de grossesse, lors de l'accouchement et du post-partum) :
 - prévoir un suivi neurologique et obstétrical spécialisé dès la grossesse et de l'accouchement,
 - programmer l'accouchement dans une maternité avec un service de réanimation néonatale.
 - > **En cas de forme congénitale (héréditaire) de myasthénie** :
 - ne pas utiliser les anticholinestérasiques (détour en atrophie et syndrome du canal lent).


Pour tout problème de prise en charge, contacter le médecin suivant :

Nom :
Adresse :
N° de téléphone :

(*) Se reporter aux Informations de la rubrique « Orphanet urgences », site : www.orpha.net



For recommendations in case of medical emergency :
Go on the website Orphanet (free access website providing information about rare diseases and orphan drugs) : www.orphanet.net and select **Myasthenia gravis or Congenital myasthenic syndromes**

Titulaire de la carte (Cardholder)		Photo d'identité		Informations médicales personnelles (Personalized medical information)	
Nom Prénoms Né(e) le Adresse Téléphone Date : Signature du titulaire ou de son représentant légal				1- La maladie (cochez la case correspondante) (Disease): > Date du diagnostic (Date of diagnosis): ... / ... / ... > Antécédents en rapport avec la maladie (Disease history) <input type="checkbox"/> Hospitalisations en médecine (not requiring intensive care) • date : ... / ... / ... motif : traitement institué : • date : ... / ... / ... motif : traitement institué : • date : ... / ... / ... motif : traitement institué : <input type="checkbox"/> Hospitalisations en réanimation (requiring intensive care) • date : ... / ... / ... motif : traitement institué : • date : ... / ... / ... motif : traitement institué : • date : ... / ... / ... motif : traitement institué : • date : ... / ... / ... motif : traitement institué :	
U En cas d'urgence contacter le(s) personne(s) de l'entourage (People to contact in case) 1. Nom Prénom Téléphone : Adresse 2. Nom Prénom Téléphone : Adresse 3. Nom Prénom Téléphone : Adresse				> Fonction motrice (Motor function) Date (jour/mois/année) / / Atteintes : <input type="checkbox"/> oculaire <input type="checkbox"/> tonus axial <input type="checkbox"/> membres inférieurs <input type="checkbox"/> membres supérieurs <input type="checkbox"/> phonation <input type="checkbox"/> déglutition <input type="checkbox"/> autre (précisez) : > Fonction respiratoire (Respiratory function) <input type="checkbox"/> normale <input type="checkbox"/> anormale de façon permanente, en rapport avec la maladie <input type="checkbox"/> anormale, en rapport avec une autre pathologie, précisez :	

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

Résultats des explorations fonctionnelles respiratoires (en période inter-critique) :

Date (jour/mois/année)	... / ... / / ... / / ... / ...
Capacité vitale (en ml)			
Capacité vitale (% de la normale)			

2- Le traitement

Date (jour/mois/année)	... / ... / / ... / / ... / ...
------------------------	-----------------	-----------------	-----------------

> **Traitement médical habituel de la maladie** (précisez selon les cas) :

☐ Traitement anticholinestérasique :

☐ Traitement corticoïdes :

☐ Traitement immuno-suppresseur :

> **Thymectomie** : ☐ non ☐ oui ; précisez la date ... / ... / ...

et résultats :

> **Autres traitements** :

3- Les vaccinations

Contre le pneumocoque, date : ... / ... / ...

Contre la grippe, date :

... / ... / / ... / / ... / / ... / ...
-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

4- Les autres antécédents et mentions utiles en cas d'urgence

☐ Interventions chirurgicales : ☐ non ☐ oui ; précisez :

☐ Autres antécédents, précisez :

☐ Autres mentions et précautions utiles en cas d'urgence :

Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte :
(Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician filling in this card)

En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)

1. Médecin du centre spécialisé de traitement de la maladie

> Nom :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

2. Autres médecins spécialistes

> Nom :

Spécialité :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

> Nom :

Spécialité :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

3. Médecin traitant

> Nom du médecin :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

4. Autre professionnel de santé et prestataire de service

> Nom :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

> Nom :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

Annexe 3: Fiche Orphanet : Myasthénie en cas d'urgence (42)



Appel pour un patient atteint de myasthénie auto-immune

Synonymes

myasthenia gravis, myasthénie acquise

Mécanisme

- affection auto-immune acquise de la jonction neuromusculaire réduisant le nombre de récepteurs fonctionnels à l'acétylcholine et se traduisant par une fatigabilité musculaire variable dans le temps. Cliniquement, les muscles innervés par les nerfs crâniens sont les plus affectés. Les myasthénies congénitales sont dues à des mutations géniques.
- (maladie différente de la myopathie)

Risques particuliers en urgence

- détresse respiratoire (qui peut être d'apparition très rapide, en quelques minutes), par fatigabilité musculaire du diaphragme. Elle peut être aggravée par l'encombrement bronchique.
- troubles de la déglutition
- crise cholinergique par surdosage en anticholinestérasiques (hypersialorrhée, myosis, diarrhée, hypersécrétion bronchique)

Traitements fréquemment prescrits au long cours

- anticholinestérasiques PO (pyridostigmine Mestinon®, ambénonium Mytélase®...)
- parfois : corticoïdes ou traitement immuno-suppresseur (Imurel®, autres)

Pièges

- attention à la gravité des difficultés respiratoires. Une détresse respiratoire aiguë sévère peut survenir en quelques minutes
- se méfier d'un surdosage en anticholinestérasique réalisant une intoxication à l'acétylcholine qui peut simuler une poussée de myasthénie

Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière

- évaluation de la mécanique respiratoire (fréquence, amplitude, sollicitation des muscles accessoires, encombrement, intensité de la toux). La cyanose ou les sueurs sont des signes très tardifs qui précèdent de peu l'arrêt respiratoire. La baisse de la saturation en oxygène est un signe tardif (se méfier d'une saturation normale).
- en extrahospitalier, le traitement est essentiellement symptomatique pour les troubles de déglutition et les troubles ventilatoires (assistance ventilatoire invasive ou non invasive). La ventilation non invasive ne devrait être envisagée que comme une solution d'attente afin d'attendre l'efficacité d'un traitement adapté. Il n'existe pas de données fortes pour conseiller la ventilation non invasive dans cette indication. La présence de troubles sévères de la déglutition contre-indique la ventilation non-invasive.
- chez le myasthénique, même en dehors des poussées, se méfier de tout médicament dépresseur respiratoire direct ou indirect (hypnotiques, curares, morphiniques, benzodiazépines)
- en cas de troubles respiratoires ou de troubles de déglutition et en l'absence de signes de surdosage en anticholinestérasiques, injection sous-cutanée de 0,5 mg de néostigmine (Prostigmine®) ; l'administration intraveineuse de néostigmine telle qu'elle est notamment utilisée dans la décurarisation pharmacologique, peut provoquer une bradycardie parfois très sévère qui peut être prévenue par l'injection préalable d'atropine (dans tous les cas une seringue d'atropine prête à l'emploi doit être disponible)
- orienter en soins intensifs ou en réanimation



Appel pour un patient atteint de myasthénie auto-immune

En savoir plus

- centres de référence des maladies neuromusculaires (liste sur www.orphanet.fr)
- Ne pas hésiter à contacter un centre spécialisé (Réanimation polyvalente de l'Hôpital Raymond Poincaré, Garches ou réanimation neurologique de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris)
- www.orphanet-urgences.fr
- autre site internet utiles : Association Française contre les Myopathies
http://www.afm-france.org/ewb_pages/f/fiche_maladie_Myasthenie_auto-immune.php

Ce document a été élaboré avec la collaboration de :

Professeur Christine TRANCHANT - Centres de référence des maladies neuromusculaires, CHU Strasbourg,

Docteur Nicolas WEISS - Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris-

Docteur Gilles BAGOU - SAMU-89, Lyon

Date de réalisation : 18 octobre 2010

Annexe 4: Les médicaments à risque dans la myasthénie

En rouge : spécialités supprimées en 2012

En vert : médicament disponible sans ordonnance ou libre accès en France (pour certaines des spécialités)

En bleu : pour les médicaments faisant l'objet de publications, nous allons voir s'ils sont mentionnés sur la liste des médicaments à éviter sur la Carte d'Information officielle de myasthénie (rédigée par l'AFM et le gouvernement en 2006) et s'ils figurent sur la liste référence rédigée en 1997 par Wittbrodt (72) et qui revient comme source principale dans la majorité des publications concernant les médicaments pouvant aggraver une myasthénie. Pour les molécules ayant été citées de façon ponctuelle dans des publications, et absente de cette carte de myasthénie et de la liste de Wittbrodt, nous ne ferons pas apparaître cette partie.

Remarque : Pour chaque molécule, la voie concernée est précisée

Légende : Abs : absent ; ACTH : adéno cortico trohic hormone ; BZD : benzodiazépine ; CI : contre-indication ; Cp : comprimé ; Cut : cutané ; EI : effet indésirable ; hypoK : hypokaliémie ; Inh : inhalé ; Inj : injectable ; MeG : mise en garde ; MEPP : miniature end pate potential ; Oc : oculaire ; PE : précaution d'emploi ; Rec : rectal

A. ALLERGOLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Dérivé de phénothiazine	Alimémazine/Théralène® (cp, sirop, Inj)	Oui	/	/
Anti-Histaminique H1 anti-cholinergique	Méquitazine/Primalan® (PO)	Oui	/	/
	Prométazine/Phénergan® (Cut, PO, Inj), Fluisedal prométhazine® Rhinathiol Prométhazine® (PO)	Oui	/	/
Carte AFM : PE pour les phénothiazines Wittbrodt : Non mentionné Mécanisme envisagé : les molécules type phénothiazine initiales chlorpromazine et promazine peuvent avoir un effet pré et post-synaptique (donc sur la TNM) et alors aggraver les symptômes. Les rapports sont rares pour les molécules plus récentes (28,44).				
Anti-Histaminique H1 anti-cholinergique	Isothipendyl/ Histapaisyl® (PO) Apaisyl gel® (Cut)	Oui	/	/
Carte AFM : Non mentionné Wittbrodt : Non mentionné Mécanisme envisagé : Absence d'explications dans la littérature. Interaction mentionnée probablement liée à l'effet anti-cholinergique (24). Observation : Dans ce cas, tous les anti-Histaminiques H1 anticholinergiques seraient concernés (bromphéniramine Dimégan® PO, cyproheptadine Périactine®, dexchlorphéniramine Polaramine® PO, hydroxyzine Atarax®). Précaution avec toutes les molécules pouvant posséder une activité anticholinergique.				

Autre antihistaminique anticholinergique, non dérivé de phénothiazine, ayant montré *in vitro* un effet sur la TNM : la diphenylhydramine (dans Actifed® Jour Nuit PO, Nautamine®PO) qui peut diminuer le relargage d'ACh.

B. ANESTHESIE-REANIMATION

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Curarisants non dépolarisants	Atracurium/Tracrium® (Inj)	Oui	PE (potentialisation des curares)	PE
	Cisatracurium/Nimbex® (Inj)	Oui	PE	PE
	Mivacurium/Mivacron® (Inj)	Oui	PE	PE
	Pancuronium/ Pavulon® (Inj)	Oui	/	/
	Rocuronium/Esmeron® (Inj)	Oui	PE	PE
	Vecuronium/Norcuron® (Inj)	Oui	PE	PE

Carte AFM : CI pour la majorité des curarisants.

Wittbrodt : CI absolue pour tous les curarisants sauf atracurium et mivacurium en CI relative

Mécanisme envisagé : les curarisants non dépolarisants vont se fixer aux RACH, et ainsi empêcher la fixation du neurotransmetteur. Dans le cas de la myasthénie, le blocage neuromusculaire se fait très rapidement vu le nombre réduit de RACH. Autre mécanisme impliqué : les inhibiteurs cholinestérasiques vont ralentir leur métabolisme. Conséquence : sensibilité accrue à ces médicaments et aggravation de la dépression respiratoire post-opératoire (21,28).

Autres anesthésiques	Thiopental/ Pentothal® (Inj)	Oui	/	/
	Halothane/Halothane® (Inh)	Oui	PE	PE
	Alfentanil/Rapifen® (Inj)	Oui	CI	CI

Carte AFM : PE avec anesthésiques volatils, barbituriques IV, kétamine, propanidide (non commercialisé en France) et lidocaïne IV

Wittbrodt : CI absolue pour halothane et alfentanil

Mécanisme envisagé : effets exagérés chez le sujet avec pathologie de la TNM (48).

Globalement, tous les anesthésiques peuvent avoir un effet exagéré dans la myasthénie (44) et vont nécessiter l'emploi de doses moindres. Les anesthésiques inhalés sont bien sûr concernés. Quant aux anesthésiques locaux, ils ne provoquent à eux seuls pas de faiblesse significative mais peuvent potentialiser un bloc neuromusculaire induit (effet pré et post-synaptique) (48). Les agents dépolarisants devront être administrés à plus hautes doses chez le sujet myasthénique pour avoir l'effet attendu (par inhibition de l'hydrolyse par les cholinestérases), mais attention ici encore à la dépression post-opératoire prolongée (28,48). Le risque est cependant moindre qu'avec les agents non dépolarisants.

C. ANTALGIQUES – ANTISPASMODIQUES

Classe thérapeutique	Molécule/S spécialité(s)		Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Antalgiques morphiniques	Fentanyl/ (PO)	Abstral®	Oui	PE	PE
	Fentanyl/ Matrifen® (TransC)	Durogésic®	Oui	PE	PE

Carte AFM : non mentionnés

Wittbrodt: non mentionnés

Mécanisme envisagé : Risque de dépression respiratoire accrue (pas d'effet sur la TNM). Les inhibiteurs cholinestérasiques semblent potentialiser les dérivés de morphine (44).

Observation : la précaution d'emploi semblerait donc s'étendre à l'ensemble de cette classe

médicamenteuse (pas seulement le fentanyl).				
Anti-spasmodique	Mébévérine/ Duspatalin® Colopriv® (PO)	Oui	/	/
<p>Carte AFM : non mentionné</p> <p>Wittbrodt: non mentionné</p> <p>Anti-spasmodique musculotrope agissant directement sur le muscle lisse. Ne possède pas d'effet anti-cholinergique.</p> <p>Mécanisme envisagé : Pas de données dans la littérature sur le mécanisme impliqué. Pas de données non plus pour les autres molécules anti-spasmodiques musculotropes (phloroglucinol, pinavérium).</p>				

D. CANCEROLOGIE – HEMATOLOGIE

Aucun médicament de cette classe thérapeutique n'est mentionné dans les sources officielles comme pouvant provoquer ou aggraver des symptômes myasthéniques.

Des cas de myasthénie ont cependant été notifiés après traitement par fludarabine (Fludara®) et par interleukine 2 (Proleukin®) (44). Des exacerbations de myasthénie ont, quant à elle, étaient retrouvées sous doxorubicine, étoposide et cisplatine (44,48). Le mécanisme n'est pas connu.

E. CARDIOLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Anti-arythmiques classe I	Disopyramide/Isorhythm®, Rythmodan® (PO)	Oui	CI	CI
	Hydroquinidine/Sérécor®(PO)	Oui	CI	CI
<p>Carte AFM : Non mentionné pour disopyramide. Quinidine en CI formelle.</p> <p>Wittbrodt : CI relative lidocaine, propafénone. CI des alcaloïdes de quinquina dont hydroquinidine.</p> <p>Mécanisme envisagé : La CI est formelle pour tous les dérivés de quinine, qui peuvent provoquer ou potentialiser un <u>bloc neuromusculaire</u> par un mécanisme pré (altération formation ou relargage de l'ACh par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants) et post-synaptique (effet type curare-like à posologie élevée : potentialisation de la dépolarisation). Ils peuvent donc aggraver les symptômes myasthéniques voire dévoiler une myasthénie (44,48). Le disopyramide est aussi un <u>bloqueur des canaux sodiques</u> (pré-synaptique).</p>				
Béta-	Acébutolol/Sectral® (PO)	Oui	/	/

bloquants (anti- arythmique classe II)	Aténolol/Tenormine® (PO, Inj) Bétatop® Tenordate® Tenoretic® Béta-adalate® (PO)	Oui	/	/
	Bétaxolol/Kerlone® (PO)	Oui	/	/
	Bisoprolol/Biso Cé® Détensiel® Cardensiel® Cardiocor® Lodoz® Wytens® (PO)	Oui	/	/
	Cartéolol/Mikelan® (PO)	Oui	/	/
	Carvédilol/Kredex® (PO)	Oui	/	/
	Céliprolol/Célectol® (PO)	Oui	/	/
	Esmolol/Brévibloc® (Inj)	Oui	/	/
	Labétalol/Trandate® (PO, Inj)	Oui	/	/
	Métoprolol/Lopressor® Seloken® Selozone® Logimax® Logroton® (PO)	Oui	/	/
	Nadolol/Corgard® (PO)	Oui	/	/
	Néбиволol/Nebilox® Temerit® (PO)	Oui	/	/
	Oxprénolol/Trasicor® Trastensine® (PO)	Oui	/	/
	Pindolol/Visken® Viskaldix® (PO)	Oui	/	/
	Propranolol/Avlocardyl® (PO, Inj)	Oui	EI : des cas isolés de myasthénie ou d'exacerbation ont été rapportés	/
	Sotalol/Sotalex® (PO, Inj)	Oui	/	/
	Timolol/Timacor® Moducoren® (PO)	Oui	/	/
	Tertatolol/Artex® (PO)	Oui	/	/
<p>Carte AFM: CI formelle pour bêta-bloquants systémiques et collyres</p> <p>Wittbrodt : CI absolue pour bêta-bloquants acébutolol, oxprénolol, practolol, propranolol. Rien sur les autres.</p> <p>Mécanisme envisagé : Le bêta-bloquant bloquerait la TNM par action pré et post-synaptique (44). Des cas d'aggravation de faiblesse ont été rapportés, même sous collyre, mais rares. Rémission à l'arrêt (44,48).</p> <p>Observation : Tous les bêta-bloquants, même en collyre, sont à utiliser avec précaution dans la myasthénie.</p>				

Autre dérivé quinidinique anti-arythmique qui est contre-indiqué dans la myasthénie, il s'agit du **procainamide** qui peut aussi démasquer ou aggraver une myasthénie (n'est plus commercialisé actuellement en France) (8,28).

- **Carte AFM : CI formelle pour procainamide**
- **Wittbrodt: CI absolue**

Il faut savoir que les dérivés quinidiniques se retrouvent dans plusieurs médicaments mais aussi dans certains **sodas à base de quinquina**, qui pourraient alors exacerber les symptômes si consommés en grande quantité (rapports de cas) (44).

D'après certaines observations, les inhibiteurs calciques, et plus particulièrement le vérapamil, pourraient exacerber les symptômes myasthéniques (8) voire engendrer une faiblesse de type myasthénique (21). Le mécanisme impliquerait la TNM avec un effet pré (baisse du relargage du neurotransmetteur) et post-synaptique (type curare-like) (44).
Résolution à l'arrêt.

- **Carte AFM : Non mentionnés**
- **Wittbrodt : CI relative du vérapamil**

F. ENDOCRINOLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/S spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Corticoïdes systémiques	Bétaméthasone/ Célestène® (PO, Inj) Diprostène® (Inj) Betnesol® (PO, Inj, Rec) Celestamine® (PO)	Oui	MeG	PE
	Budésonide/ Entocort® (PO)	Oui	MeG	PE
	Cortivazol/Altim® (Inj)	Non	/	/
	Dexaméthasone/ Dectancyl® (PO) Neodex® en ATU (PO)	Oui	MeG	PE

Dexamethasone® (Inj)				
Méthylprednisolone/ Medrol® (PO)	Oui (sauf Depomedrol®)	MeG pour tous	PE pour tous	
DépoMedrol® (Inj)				
Prednisolone/ Solupred® (PO)	Oui Non pour	Solupred® MeG	PE	
Hydrocortancyl® (Inj)	Hydrocortancyl®	/	/	
Prednisone/ Cortancyl® (PO)	Oui	MeG	PE	
Triamcinolone/ Hexatrione® (Inj)	Oui pour Kenacort®	MeG pour Kenacort®	PE pour Kenacort®	
Kenacort® (Inj)				
Carte AFM : PE en début de traitement Wittbrodt : CI relative des corticoïdes Mécanisme envisagé : Les corticoïdes peuvent aggraver ou dévoiler une myasthénie en début de traitement. Utilisés dans le traitement de la myasthénie, ils peuvent provoquer une aggravation initiale transitoire qui va se résoudre à la poursuite du traitement. Plusieurs hypothèses quant aux mécanismes d'après les résultats expérimentaux : <u>baisse du relargage d'ACh, altération de la MEPP, altération du transport de la choline, hypoK intracellulaire, mécanisme immunitaire</u> (accélération de la prolifération de lymphocytes sensibilisés par destruction des lymphocytes non réactifs) (44). Observation : Tous les corticoïdes systémiques ne font pas partie des listes officielles des médicaments à éviter dans la myasthénie. Pas d'explication trouvée. Dans tous les cas, précaution en début de traitement.				
Autres	Tétracosactide/ Synacthène® (Inj)	Oui	MeG	PE
	Fludrocortisone/ Adixone® (PO)	Oui	/	/
Carte AFM: Non mentionnés Wittbrodt : Non mentionnés Dans la lignée des corticoïdes, l'hormone corticotrope ACTH (adeno-cortico-trophic hormone) peut accentuer une faiblesse myasthénique voire la dévoiler (28). Ainsi par extension, le tétracosactide possédant les propriétés stimulantes de l'ACTH, il y a un risque d'aggravation. Pas de mécanisme décrit pour les deux molécules.				

Les hormones thyroïdiennes, de même qu'une hypo ou une hyperthyroïdie, peuvent démasquer ou aggraver une myasthénie (28).

L'hormone hypophysaire ocytocine (Syntocinon®) a été associée à des cas de dépressions post-opératoires(28).

G. GASTRO-ENTERO-HEPATOLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Dérivé de phénothiazine	Métopimazine/Vogalène® (PO, Inj, Rec) Vogalib® (PO)	Oui	/	/
Carte AFM: PE pour les phénothiazines, notamment la chlorpromazine Wittbrodt : Non mentionné Mécanisme envisagé : les molécules type phénothiazine initiales chlorpromazine et promazine peuvent avoir un effet <u>pré et post-synaptique</u> , donc sur la TNM (baisse relargage ACh, baisse MEPP) et alors aggraver les symptômes. Les rapports sont rares pour les molécules plus récentes (28,44).				
Carbamates	Méprobamate/ Kaolageais® (PO)	Oui	PE	PE
Carte AFM: Non mentionné Wittbrodt : Carbamates en CI absolue Mécanisme envisagé : Non décrit dans la littérature.				

Des études sur l'animal ont rapporté des anomalies de la TNM sous anti-Histaminiques H2 (ex : cimétidine **Stomédine®**, ranitidine) par des effets pré et post-synaptique et probablement aussi par inhibition des AChE. Il n'y a pas de rapport à l'heure actuelle chez l'homme mais la précaution est de vigueur (48).

La diphenylhydramine (**Nautamine®**) étant un dérivé anti-histaminique à activité anticholinergique utilisé comme anti-nauséeux dans le cadre des maux de transport, il pourrait aggraver les symptômes myasthéniques (24).

H. GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

Les contraceptifs hormonaux (de même que le cycle menstruel et la grossesse) semblent avoir des effets variables selon les patientes : certaines sont améliorées, alors que d'autres voient leur état s'aggraver (8). Cela laisse suggérer que les oestrogènes et/ou les progestatifs ont un effet sur la TNM ou sur le système immunitaire. Des cas isolés de myasthénie ont été rapportés sous implant de lévonorgestrel et de pilule contraceptive (44).

Le dérivé de tétracycline (oxytétracycline) présent dans le Polygynax® pourrait être à l'origine d'aggravation des symptômes myasthéniques (se reporter à la partie J. Infectiologie).

I. HEMOSTASE-HEMATOPOIESE-HEMOGLOBINOPATHIES

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Anti-agrégant plaquettaire	Dipyridamole/Persantine® Cleridium® Asasantine® (PO)	Oui	PE (adaptation posologique)	PE
Carte AFM: Non mentionné Wittbrodt : Non mentionné Mécanisme envisagé : non décrit Observation : PE peut être liée à un effet indésirable rare de cette molécule : les myalgies ? (24)				
Traitement méthémoglobinémie	Méthylthioninum ou Bleu de méthylène/Proveblue® (Inj)	Oui	/	/
Carte AFM: non mentionné Wittbrodt: non mentionné Mécanisme envisagé : non décrit				

Le citrate, agent anti-coagulant utilisé notamment dans le cadre des circulations extra-corporelles, pourrait aggraver ou démasquer une myasthénie. Une myasthénie peut être induite par le desferrioxame (Desferal®) utilisé pour les hémochromatoses ou intoxications à l'aluminium. Enfin, l'aprotinine (Trasylol®) anti-fibrinolytique, pouvait potentialiser des dépressions post-opératoires (28).

J. INFECTIOLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Aminosides systémiques	Amikacine/ Amikacine® (Inj)	Oui	CI	CI
	Gentamicine/ Gentalline® (Inj)	Oui	CI	CI
	Nétilmicine/Nétromicine® (Inj)	Oui	CI	CI
	Streptomycine/ Streptomycine® (Inj)	Oui	CI	CI

	Tobramycine/Nebcine® Tobi® (Inh)	(Inj) Oui	CI Nebcine® PE Tobi®	CI PE
<p>Carte AFM: CI formelle en voie injectable, PE en voie locale</p> <p>Wittbrodt : CI absolue pour tous</p> <p>Mécanisme envisagé : Antibiotiques bien connus pour leur capacité à altérer la TNM par des effets <u>pré-synaptique</u> (surtout par altération du relargage d'ACh) <u>et/ou post-synaptique</u> (blocage de la liaison ACh-RACH) selon la molécule en question (44). Ils peuvent aggraver voire démasquer une myasthénie, et renforcer une dépression post-opératoire (28).</p> <p>Observation : Selon d'autres publications, les aminosides, quelque soit leur voie d'administration, sont à utiliser avec précaution (y compris la voie locale, notamment la néomycine qui a été supprimée) (48)</p>				
Macrolides	Roxithromycine/ Claramid® Subroxine	Rulid® Gé® (PO) Oui	PE (peut aggraver la myasthénie)	PE
<p>Carte AFM: Non mentionnés</p> <p>Wittbrodt : CI relative pour érythromycine et clarithromycine</p> <p>Mécanisme envisagé : L'érythromycine peut affecter la TNM au <u>niveau pré-synaptique</u> et accroître une faiblesse myasthénique.</p> <p>Observation : Des cas d'exacerbations ont aussi été rapportés sous azithromycine et érythromycine (8,44,48) donc précaution avec l'ensemble de cette famille.</p>				
Kétolide	Télithromycine/Ketek® (PO)	Oui	CI (aggravation myasthénie)	CI
<p>Carte AFM: CI formelle</p> <p>Wittbrodt: Non mentionné mais interaction établie en 2003 (65)</p> <p>Mécanisme envisagé : Antibiotique dérivé de la famille des macrolides. Cette molécule a été impliquée dans des exacerbations mais a aussi été associé à des développements de myasthénie (44,48).</p> <p>Mécanisme envisagé : Probablement <u>similaire aux macrolides</u></p>				
Polymyxines	Colistine/ Colimycine® (PO) Baciline à la bacitracine® (Oc)	Oui Oui	CI <i>per os</i> /	CI <i>per os</i> /
<p>Carte AFM : Colistine CI, polymyxines voie locale en PE</p> <p>Wittbrodt : CI absolue pour polymyxine B</p> <p>Mécanisme envisagé : <u>Baisse du relargage d'ACh +/- blocage des RACH</u> (action pré et post-synaptique). Des rapports de faiblesse accrue ont été publiés (44).</p> <p>La polymyxine B, présente dans de nombreux médicaments en voie locale (Antibiosynalar®, Atebemyxine®, Auricularum®, Cebemyxine®, Maxidrol®, Panotile®, Polydexa®, Polygynax®), est aussi répertoriée pour induire des aggravations de myasthénie (28).</p>				
Fluoro-quinolones systémiques	Ciprofloxacin/Ciflox® (PO, Inj)	Uniflox® (PO) Oui	PE	PE
	Enoxacin/Enoxor® (PO)	Oui	PE	PE
	Lévofloxacin/Tavanic® (PO, Inj)	Oui	PE	PE
	Moxifloxacin/Izilox® (PO, Inj)	Oui	PE	PE

	Norfloxacin/Noroxine® (PO)	Oui	PE	PE
	Ofloxacin/Oflocet® (PO, Inj) Monoflocet® (PO)	Oui	PE	PE
	Péfloxacin/Péflacine® (PO, Inj)	Oui	PE	PE
<p>Carte AFM : PE pour les fluoroquinolones</p> <p>Wittbrodt: CI relative des quinolones</p> <p>Mécanisme envisagé : ces molécules peuvent entraîner des <u>défauts de la TNM</u> mais le mécanisme est inconnu. Cela peut alors provoquer une exacerbation voire démasquer une myasthénie (28,44).</p> <p>Observation : Voies locales non concernées <i>a priori</i> mais risque à ne pas négliger en cas de surdosage !</p>				
Tétracyclines injectables	Doxycycline/Vibraveineuse® (Inj)	Oui	CI	CI
<p>Carte AFM: CI formelle</p> <p>Wittbrodt : CI absolue pour les tétracyclines injectables</p> <p>Mécanisme envisagé : <u>Effet bloquant neuromusculaire</u> mais faible, pouvant déclencher une aggravation des symptômes (44).</p> <p>Observation : D'après un rapport, les tétracyclines n'ont pas été associées à une faiblesse ou à des anomalies <i>in vitro</i>, cependant, des analogues comme oxytétracycline (dans Sterdex®, Auricularum®) sont rapportés pour pouvoir exacerber la myasthénie. Certaines études ne montrent aucun effet délétère des tétracyclines (44).</p> <p>Pas de rapports pour les autres voies ou autres molécules.</p>				

Autres antibiotiques ayant été impliqués *in vitro* dans des anomalies de la TNM ou par des rapports de cas d'exacerbation :

- ✓ Ampicilline (Unacim® inj)
 - Cas d'exacerbations et anomalies à l'électromyogramme sur fibre unique (44,48).
 - Carte AFM : Non mentionné
 - Wittbrodt : CI relative
- ✓ Lincosamides : lincomycine (Lincocine® Inj/PO) et clindamycine (Dalacine® PO/Inj)
 - Peuvent aggraver une dépression post-opératoire. Effets pré et post-synaptique (Baisse de fréquence des MEPP, baisse du relargage d'ACh, baisse de la sensibilité des RACH) (44)
 - Carte AFM : PE
 - Wittbrodt : CI

- ✓ Imipenem/cilastatine (Tienam® inj)
 - Risque d'aggravation des symptômes (28)
 - Carte AFM : non mentionné
 - Wittbrodt : CI absolue

Autres agents anti-infectieux pouvant être incriminés :

- ✓ Anatoxine tétanique
 - Peut aggraver la faiblesse myasthénique (28,44)
 - Carte AFM : non mentionnée
 - Wittbrodt: non mentionnée
- ✓ Interféron alpha (Introna®, Pegasys®, Roferon®, Viraferonpeg® inj)
 - Peut aggraver des symptômes myasthéniques par la génération d'auto-anticorps (44,48) de la même façon que la pénicillamine.
 - Carte AFM : PE
 - Wittbrodt : CI absolue
- ✓ Chloroquine (anti-paludique) (Savarine®, Nivaquine®, Nopalu® PO)
 - La CI est formelle pour tous les dérivés de quinine, qui peuvent provoquer ou potentialiser un bloc neuromusculaire par un mécanisme pré (altération formation ou relargage de l'ACh par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants) et post-synaptique (effet type curare-like à posologie élevée : potentialisation de la dépolarisation). Ils peuvent donc aggraver les symptômes myasthéniques voire dévoiler une myasthénie (44,48).
 - Carte AFM: CI formelle pour Chloroquine, Halofantrine, Mefloquine (ces deux derniers ont une structure similaire à la quinine et des effets indésirables similaires) (73)
 - Wittbrodt : CI absolue des dérivés de quinquina
- ✓ Amantadine (Mantadix®)
 - Interaction expérimentale : baisse de sensibilité des récepteurs post-synaptiques (44)
- ✓ Ritonavir (Kaletra®, Norvir®)

- Associé à des symptômes type myasthéniques dans un seul rapport (44)
- ✓ Le bleu de méthylène qui composait les **pastilles Monléon®** pourrait aggraver des cas de myasthénie (68).

K. METABOLISME-DIABETE-NUTRITION

Le magnésium est étroitement lié à la contraction musculaire. Une magnésémie élevée va réduire voire annuler les réflexes d'étirement du muscle. Le magnésium bloque de façon compétitive l'entrée de calcium dans la terminaison pré-synaptique. Il peut aussi potentialiser un bloc neuromusculaire induit. Des cas d'aggravation de faiblesse myasthénique ont été observés sous magnésium parentéral, qui est contre-indiqué dans cette pathologie ; son usage *per os* a été rarement associé à des aggravations aux posologies habituelles mais la prudence est de mise (8,44). Le magnésium se retrouve dans beaucoup de **compléments alimentaires, dans certains anti-acides, certains laxatifs**, ...

- Carte AFM : CI pour magnésium IV, PE pour magnésium *per os*
- Wittbrodt : Non mentionné

Le lactate de sodium IV pourrait aggraver les symptômes myasthéniques (44).

La DL-carnitine (forme racémique), qui n'est plus utilisée, a été associée à des symptômes myasthéniques car la D-carnitine inactive entre en compétition avec la forme active L-carnitine, indispensable au bon fonctionnement du muscle (formation d'Adénosine Triphosphate dans la mitochondrie) (44).

- Carte AFM: non mentionné
- Wittbrodt : CI absolue pour la carnitine
- Observation : pas de CI normalement pour la forme active !

Les statines hypocholestérolémiantes ont parfois été associées à des symptômes à type faiblesse myasthénique, même si la relation de cause à effet est délicate vu leur utilisation très répandue (8,44).

- Carte AFM: Non mentionné
- Wittbrodt : Non mentionné

L. NEUROLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Toxine botulinique	Type A/ Botox® Vistabel®	Oui	CI	CI
	Dysport® Xeomin® (Inj)			
	Type B/ Neurobloc® (Inj)	Oui	CI	CI
Carte AFM: Non mentionnée Wittbrodt : CI absolue Mécanisme envisagé : La toxine <u>bloque la fusion des vésicules d'ACh</u> au niveau pré-synaptique (en ciblant un enzyme impliqué dans l'exocytose) et donc son relargage. Cet effet est normalement local mais peut exercer des effets à distance et accentuer des défauts de TNM pré-existants tels que dans la myasthénie (21,44).				
Anti-spastiques	Baclofène/Lioresal® (PO, Inj)	Non	/	/
	Dantrolène/Dantrium® (PO)	Oui	/	/
	Piracétam/Nootropyl® (Inj)	Non	/	/
Carte AFM : Dantrolène formellement CI Wittbrodt : CI absolue pour dantrolène et baclofène Mécanisme envisagé : <u>effet myorelaxant</u> direct sur la contraction musculaire pour le dantrolène (24). Non précisé pour les autres.				
Anti-épileptiques	Carbamazépine/Tégrétol® (PO)	Oui	/	/
Carte AFM: PE Wittbrodt : non mentionnée Mécanisme envisagé: il semblerait induire des symptômes myasthéniques via une <u>réponse immunitaire</u> (48)				
Anti-épileptiques	Zonisamide/Zonégran® (PO)	Oui	EI possibles : / syndrome myasthénique	
Carte AFM : non mentionné Wittbrodt : non mentionné Mécanisme envisagé : Pas de données dans littérature. Lié à un effet indésirable observé : syndrome myasthénique (mais pas de mécanisme identifié)				

De la même façon que la carbamazépine, la phénytoïne (aussi appelée diphenylhydantoïne) (Di-hydan® Dilantin® Prodilantin®) et la **triméthadione** semblent pouvoir aggraver voire déclencher une myasthénie, notamment via le développement d'auto-

anticorps dirigés contre le muscle squelettique, avec résolution à l'arrêt en général. Les effets pré et post-synaptiques de ces médicaments ont aussi été démontrés (44,48).

- Carte AFM: CI pour les deux molécules
- Wittbrodt : CI absolue pour les deux molécules

Autre anti-épileptique, prescrit également dans le cadre des douleurs neurologiques, la gabapentine (Neurontin®) a été associée à des cas de myasthénie avec anticorps positifs, avec résolution à l'arrêt (44).

Autre médicament pouvant induire une myasthénie séropositive (antiRACH +) de résolution spontanée à l'arrêt, il s'agit du riluzole (Rilutek®) (44).

Prescrits dans la maladie de Parkinson, l'amantadine (Mantadix®) et le trihexyphenyldyl (Artane®) semblent pouvoir aggraver des symptômes myasthéniques (interaction avec les RACH pour l'amantadine, mécanisme non proposé pour l'Artane®) (44).

M. OPHTALMOLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
β-bloquants locaux	Timolol+Dorzolamide/Cosopt® (Oc)	Oui	PE	PE
Carte AFM: CI formelle pour les β-bloquants systémiques et collyres Wittbrodt : CI absolue pour les β-bloquants acébutolol, oxprénolol, practolol, propranolol. Rien sur les autres.				
Mécanisme envisagé: Le béta-bloquant bloquerait la <u>TNM</u> par action pré et post-synaptique. Des cas d'aggravation de faiblesse ont été rapportés, même sous collyre, mais rares. Rémission à l'arrêt. (44,48) Cas d'aggravation rapporté avec un autre bétabloquant en collyre : le bétaxolol Observation : Tous les β-bloquants, même en collyre, sont à utiliser avec précaution dans la myasthénie (alors que dans les RCP : seul Cosopt® est indiqué) (24)				

Les collyres comportant de la polymyxine B (Atébémyxine® Cébémyxine® Maxidrol®) et la polymyxine E (Bacicoline à la bacitracine®) peuvent aggraver les symptômes myasthéniques. (Se reporter à la partie J. Infectiologie)

N. OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Les antibiotiques locaux oxytétracycline (Sterdex®, Auricularum®) et polymyxine B (AntibioSynalar® Auricularum® Panotile® Polydexa®) peuvent exacerber des myasthénies (se reporter à la partie J. Infectiologie).

O. PNEUMOLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Antitussifs dérivés de phénothiazine	Prométazine/Fluisedal prométhazine® Rhinathiol Prométhazine® (PO)	Oui	/	/
Carte AFM : PE pour les phénothiazines Wittbrodt: Non mentionnés Mécanisme envisagé: les molécules type phénothiazine initiales chlorpromazine et promazine peuvent avoir un effet <u>pré et post-synaptique</u> (donc sur la TNM) et alors aggraver les symptômes. Les rapports sont rares pour les molécules plus récentes (28,44).				

P. PRODUITS DE DIAGNOSTIC

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Produits de contraste iodés	Gastrografine® (PO, Rec)	Oui	PE (risque d'aggravation)	PE
	Hexabrix® (Inj)	Oui	PE (idem)	/
	Iomeron® (Inj)	Oui	PE (idem)	PE
	Iopamiron® (Inj)	Oui	PE (idem)	PE
	Ivepaque® (Inj)	Oui	/	PE
	Omnipaque® (Inj)	Oui	PE (idem)	PE
	Optiject®(Inj)	Non	/	/
	Optiray® (Inj)	Oui	PE (idem)	/
	Radioselectan® (Inj)	Oui	PE (idem)	PE
	Telebrix® (Inj)	Oui	PE (idem)	PE
	Ultravist® (Inj)	Oui	PE (idem)	PE
	Visipaque® (Inj)	Oui	PE (idem)	PE
	Xenetix® (Inj)	Oui	PE (idem)	PE

Carte AFM : PE pour l'injection d'iode (radiographies)

Wittbrodt : association possible

Mécanisme envisagé: Plusieurs études ont montré un risque d'aggravation ou de déclenchement de myasthénie mais ce risque serait a priori très faible (2-3% des myasthénies exposées). La molécule complexerait le calcium et une hypocalcémie aiguë limiterait alors le relargage d'ACh (bloc pré-synaptique) (44).

Observation : Pas de rapports sur l'iode *per os* (amiodarone, etc). Précaution d'emploi non mentionnée dans toutes les références officielles...

Q. PSYCHIATRIE

Classe thérapeutique	Molécule/Spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
BZD (Benzo-diazépines) et apparentés	Alprazolam/ Xanax® (PO)	Oui	CI	CI
	Bromazepam/Lexomil®	Oui	CI	CI
	Quiétiline® (PO)			
	Clobazam/Urbanyl® (PO)	Oui	CI	CI
	Clonazépam/Rivotril® (PO, Inj)	Oui	CI	CI
	Clorazébate/ Tranxène® (PO, Inj) Noctran®(PO)	Oui	CI	CI
	Clotiazépam/Veratran® (PO)	Oui	CI	CI
	Diazépam/Valium® (Inj, PO, Rec)	Oui	CI	CI
	Estazolam/ Nuctalon® (PO)	Oui	CI	CI
	Flunitrazépam/ Rohypnol® (PO) Narcozep®(Inj)	Oui	CI	CI
	Loflazébate/Victan® (PO)	Oui	CI	CI
	Loprazolam/Havlane® (PO)	Oui	CI	CI
	Lorazépam/Temesta® (PO)	Oui	CI	CI
	Lormétazépam/ Noctamide® (PO)	Oui	CI	CI
	Midazolam/Hypnovel® Versed® (Inj)	Oui	PE (dépression centrale, effet myorelaxant)	PE
	Nitrazépam/Mogadon® (PO)	Oui	CI	CI
	Nordazépam/Nordaz® (PO)	Oui	CI	CI
	Oxazépam/Seresta® (PO)	Oui	CI	CI
	Prazépam/Lysanxia® (PO)	Oui	CI	CI
	Temazepam/Normison® (PO)	Oui	CI	CI
	Tetrazepam/Myolastan® Panos® (PO)	Oui	CI	CI
	Zolpidem/ Stilnox® (PO)	Oui	CI	CI
	Zopiclone/ Imovane® (PO)	Oui	CI	CI

	Chlordiazépoxyde/Librax® (PO)	Oui	CI	CI
	Etiofixine/Stresam® (PO)	Oui	CI	CI
<p>Carte AFM : PE pour toutes les BZD</p> <p>Wittbrodt : CI absolue pour les BZD utilisées en anesthésiologie (flunitrazépam et midazolam). Déconseillée pour les autres.</p> <p>Mécanisme envisagé: Propriétés <u>myorelaxantes</u> connues.</p>				
Carbamates	Méprobamate/ Equanil® (PO, Inj) Mépronizine® (PO) Kaologeais® (PO) Précyclan® (PO)	Oui	PE	PE
<p>Carte AFM: Non mentionné</p> <p>Wittbrodt : CI relative pour le méprobamate</p> <p>Mécanisme envisagé : Non décrit dans la littérature</p>				
Dérivés de phénothiazines	Acéprométazine/Mépronizine® Noctran® (PO)	Oui	PE liée au dérivé de BZD associé	/
	Alimémazine/ Théralène® (PO, sirop, Inj)	Oui	/	/
	Chlorpromazine/Largactil® (PO, Inj)	/	/	/
	Cyamémazine/Tercian® (PO, Inj)	Oui	/	/
	Fluphénazine/Moditen®(PO) Modecate® (Inj)	Oui	/	/
	Lévomépromazine/Nozinan® (PO, Inj)	Oui	/	/
	Niaprazine/Nopron® (PO)	Oui	/	/
	Perphénazine/Decentan® en ATU (Inj)	Oui	Absent	Abs
	Pipotiazine/Piportil® (PO, Inj)	Oui	/	/
	Prométhazine/Phénergan® (PO, Inj)	Oui	/	/
	Propériciazine/Neuleptil® (PO)	Oui	/	/
<p>Carte AFM: PE pour les phénothiazines</p> <p>Wittbrodt : Non mentionnés</p> <p>Mécanisme envisagé : les molécules type phénothiazine initiales chlorpromazine et promazine peuvent avoir un effet <u>pré et post-synaptique</u> (donc sur la TNM) et alors aggraver les symptômes. Les rapports sont rares pour les molécules plus récentes (28,44).</p>				

Le lithium (**Oligosol lithium®**, **Granions de lithium®**, Téralithe®) est un oligo-élément qui peut être impliqué dans une aggravation voire dans l'apparition de symptômes myasthéniques. Son accumulation au niveau pré-synaptique le ferait entrer en compétition

avec le Ca^{2+} et empêcherait alors le relargage d'ACh. Le lithium pourrait aussi accélérer la dégradation du neurotransmetteur (44).

- Carte AFM: PE
- Wittbrodt : CI absolue

Parmi les antidépresseurs, la famille des imipraminiques aurait des effets indésirables sur la TNM (effet expérimental) donc la prudence est de mise (Clomipramine Anafranil®, Imipramine Tofranil®, Amoxapine Défanyl®, Amitriptyline Elavil®, Laroxyl®, Maprotiline Ludiomil®, Dosulepine Prothiaden®, Doxepine Quitaxon®, Trimipramine Surmontil®) (44,48).

L'inhibiteur de recapture de la sérotonine Paroxétine (Deroxat®) et l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline Venlafaxine (Effexor®) peuvent aggraver une myasthénie selon un rapport (28).

R. RHUMATOLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/S spécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Myorelaxants	Tétrazépam/Myolastan® Panos® (PO)	Oui	CI	CI
	Méthocarbamol/Lumirelax® (PO)	Oui	CI	CI
	Méphénésine/Décontractyl® (PO)	Non	/	/
	Thiocolchicoside/ Coltramyl® (PO) Miorel® (PO, Inj) Myoplege® (PO) Colthiozid® (Inj)	Non	/	/
Carte AFM: PE avec les benzodiazépines (dont Tétrazépam) Wittbrodt: Déconseillés Mécanisme envisagé: effet myorelaxant central (24) Observation : La prudence est bien sûr toujours de rigueur avec les myorelaxants dans les pathologies neuromusculaires.				
Dérivés de quinine (myorelaxant)	Quinine/Quinine Lafran® (PO, Inj) Quinine VitC® (PO) Quinimax® (PO, Inj) (Rec, PO) Okimus® (PO)	Oui	CI pour Hexaquine® et Quinine VitC®	CI pour Hexaquine® et Quinine VitC®

Dérivés de quinine (lupus, polyarthrite rhumatoïde)	Chloroquine/ Nivaquine®	Non	/	/
	Hydroxychloroquine/ Plaquenil®	Non	/	/
Carte AFM: CI formelle pour chloroquine et quinine Wittbrodt: CI absolue des dérivés de quinquina Mécanisme envisagé: La CI est formelle pour tous les dérivés de quinine, qui peuvent provoquer ou potentialiser un <u>bloc neuromusculaire</u> par un mécanisme pré (altération formation ou relargage de l'ACh par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants) et post-synaptique (effet type curare-like à posologie élevée: potentialisation de la dépolarisation). Ils peuvent donc aggraver les symptômes myasthéniques voire dévoiler une myasthénie (44,48). Observation: Pas d'uniformité dans les RCP des dérivés de quinine: la CI n'est pas mentionnée systématiquement. L'effet semblerait lié à la structure quinoléine donc la chloroquine devrait être prise en compte, tout comme l'hydroxychloroquine (24).				
Anti-rhumatismal	Pénicillamine/Trolovol® (PO)	Oui	CI	CI
Carte AFM: CI formelle Wittbrodt: CI absolue des dérivés sulfhydrylés comme la D-pénicillamine Mécanisme envisagé: Ce médicament est associé à de multiples complications auto-immunes, notamment <u>développement d'auto-anticorps</u> dirigés contre les RACH. De nombreux cas sont documentés, avec en général, rémission à l'arrêt du traitement (sauf en cas de myasthénie sous-jacente préalable) (44,48).				
	Thiopronine/Acadione® (PO)	oui	CI	CI
Carte AFM: non mentionné Wittbrodt: CI absolue de ce dérivé sulfhydrylé Mécanisme envisagé: Dérivé sulfhydrylé apparenté au Trolovol®. Mécanisme similaire ?				

S. UROLOGIE-NEPHROLOGIE

Classe thérapeutique	Molécule/Sécialité(s)	Thesaurus OUI/NON	RCP	BCB
Antispasmodiques urinaires anticholinergiques	Flavoxate/Urispas® (PO)	Non	/	/
	Oxybutinine/Ditropan®	Oui	CI	CI
	Driptane® (PO)			
	Solifénacine/Vésicare® (PO)	Oui	CI	CI
	Toltérodine/Détrusitol® (PO)	Oui	CI	CI
	Trospium/Ceris® (PO)	Oui	CI	CI
Wittbrodt: CI absolue pour oxybutinine Carte AFM: CI oxybutinine Mécanisme envisagé: Pas de données dans littérature. Serait lié à leur effet <u>anticholinergique</u> Observation: Dans les RCP, le flavoxate ne possède pas d'effet anticholinergique à dose thérapeutique, le trospium et le solifénacine sont des inhibiteurs compétitifs spécifiques des récepteurs muscariniques. Pas de précision sur l'effet anticholinergique spécifique ou non du toltérodine. L'oxybutinine est un anticholinergique non spécifique (24).				

T. AUTRES

Les **patchs nicotiniques** ont fait l'objet d'un rapport d'aggravation chez un sujet fumeur atteint de myasthénie. La présence constante d'un certain taux de nicotine dans le sang, contrairement aux variations au cours d'une journée des taux chez un fumeur, serait à l'origine de cette dégradation (44).

- Carte AFM : PE
- Wittbrodt : Association possible

Concernant les désordres hydro-électrolytiques possibles, l'hypokaliémie peut être à l'origine de décompensations de la myasthénie. Elle entraînerait une excitabilité amoindrie des cellules musculaires. Cela expliquerait en partie la décompensation en début de traitement par corticoïdes (hypokaliémiants). Tous les médicaments hypokaliémiants (tels que les diurétiques) sont alors susceptibles d'aggraver les symptômes (44).

Annexe 5: Bilan médicamenteux optimisé. Version initiale.

B Allenet 02-05-10

Bilan Médicamenteux Optimisé

1. Allergies / Effets indésirables :
« nom du médicament ? » « que se passe-t-il lorsque vous le prenez ? »

2. Liste des médicaments personnels et/ou Boîtes :
indications / posologies / plan de prise « Comment les prenez-vous ? »

Médicament	dosage	Forme	Voie	Posologie

3. Modification ou arrêt récent de médicaments (le patient et/ou le médecin)

4. Coordonnées pharmacie officine « pouvons-nous la contacter pour des informations complémentaires sur vos traitements ? »

5. OTC : « quoi ? » ; « Comment les prenez-vous ? »

6. Vitamines / Minéraux / Suppléments : « quoi ? » ; « Comment les prenez-vous ? »

Médicament	dosage	Forme	Voie	Posologie

7. Collyres yeux/Nez/ Oreilles : « quoi ? » ; « Comment les prenez-vous ? »

8. Inhalateurs/Patch/ Crèmes/Onguents/Solutions/ Injectables/ Echantillons:
« quoi ? » ; « Comment les prenez-vous ? »

Médicament	dosage	Forme	Voie	Posologie

9. Antibiotiques : ces 3 derniers mois ? Si oui, lesquels ?

* *OTC* : over the counter

Annexe 6: Fiche de recueil d'informations Patients sous corticothérapie. Version initiale.

	Brochure d'Information sur la corticothérapie à l'intention des patients
	Fiche de recueil d'informations Patients
Date 10/2009 Version 1 Nombre de pages 2	Rédigée par : K. Annabi, M. Durand, Validée et Approuvée par : M. Baudrant, Benoit Allenet

Patient	Initiales : Sexe : Date de naissance :
Maladie traitée par corticothérapie	
Co-morbidités	
Autres traitements	
Date de début du traitement par corticoïdes	
<p>Connaissances/Ressenti/Représentations au choix, selon patient</p> <p>1^{ère} question ouverte : connaissances et représentations</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Patient avec première prescription :</i> Un nouveau traitement a été introduit lors de votre hospitalisation, que savez-vous de ce traitement ou corticoïdes ou nom de spécialité ? Est-ce que vous en avez déjà entendu parlé ? si quelqu'un vous en déjà parlé, vous pensez-quoi de son avis ? <i>Patient déjà sous corticoïdes :</i> Vous prenez déjà / Vous avez déjà pris des corticoïdes (citer des spécialités) à la maison, que pouvez-vous en dire ou qu'en pensez vous ? <p>2^{ème} question ouverte : ressenti et représentation</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Patient avec première prescription :</i> Qu'attendez-vous de ce nouveau traitement (au niveau action/efficacité/QdV ? des craintes ? des EI ?) <i>Patient déjà sous corticoïdes :</i> Quels ont été les effets que vous avez ressenti avec ce médicament ? 	

Attentes vis-à-vis de l'information donnée par les soignants

- *Patient avec première prescription :*

Le médecin vient de vous prescrire ce nouveau médicament, auriez-vous des questions auxquelles vous souhaiteriez que l'on puisse répondre ? ou avez-vous des questions, des interrogations vis-à-vis de ce nouveau médicament ? ou si je devais vous parler des corticoïdes, qu'aimeriez-vous savoir ?

- *Patient déjà sous corticoïdes*

Cela fait plusieurs mois que vous prenez ce médicament, auriez-vous eu besoin d'informations ou d'actions spécifiques de notre part quand vous avez commencé ce traitement ? si oui lesquelles ?

Maintenant avez-vous des questions, des interrogations sur ce traitement ?

Si besoin d'informations : on peut leur demander sous quelle forme ils auraient souhaité cette information sous le médicament ?

Items à aborder s'ils ne ressortent avec les questions ouvertes

Qu'est ce que les corticoïdes ?

Pourquoi me les a-t-on prescrit ?
Pour combien de temps ?

Modalités de prises (horaire...)

Insuffisance surrénalienne, risques de l'arrêt brutal...	
Effets indésirables et leur gestion : Précautions à prendre Alimentation Mesures adjuvantes (traitements, vaccins...)	
Surveillance du traitement	
Grossesse et Allaitement (en cas de besoin)	
Automédication (si patient déjà sous corticoïdes)	
D'où viennent les informations ? (famille, internet, télé média, professionnel de santé...)	

Bien garder en tête quand vous faites cet entretien que vous ne faites pas d'info sur les corticoïdes et que vous explorez les besoins, les attentes et les croyances des patients vis-à-vis des corticoïdes et vous ne cherchez pas si ils font bien ou non avec et si ils ont compris !!! Restez ouvertes et sans représentations ☺

Légende : EI : effet indésirable ; QdV : qualité de vie

Annexe 7: Lettre d'information pour les patients (par l'AFM ou leur médecin)

UFR de Pharmacie



A La Tronche, le

Objet : Etude réalisée dans le cadre d'une Thèse de Pharmacie

Dans le cadre d'une thèse pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie, à l'UFR de Pharmacie Université Joseph Fourier de Grenoble, une étudiante en 6^{ème} année de pharmacie souhaite évaluer les besoins des patients atteints de myasthénie, ce du point de vue thérapeutique ; cette étude passera notamment par la recherche de la prise de médicaments potentiellement à risque chez eux.

Ainsi, nous vous proposons un ou plusieurs rendez-vous en fonction de vos disponibilités. Un premier questionnaire permettra de faire le point sur tous vos médicaments (durée d'environ 15-20 min) ; le deuxième pourra être réalisé à la suite, ou un autre jour selon votre convenance. Celui-ci ciblera plus spécifiquement vos besoins, les questions que vous pouvez vous poser sur vos traitements, ... (durée d'environ 30 min).

Cette étude se réalisera dans le respect strict du secret professionnel et en toute confidentialité, sous la tutelle du CHU et du médecin qui vous prend en charge actuellement.

Vous remerciant de votre participation, visant à améliorer au mieux la prise en charge de la myasthénie.

CASTELEYN Aurélie	Professeur Jean CALOP
-------------------	-----------------------

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE
CHU GRENOBLE - PAVILLON MOIDIEU - 38700 LA TRONCHE - 04 76 76 54 96 - FAX 04 76 76 51 00

Annexe 8: Exemple d'une lettre d'information à destination des patients, personnalisée par le neurologue référent

A le

Madame, Monsieur,

Madame Aurélie CASTELEYN, pharmacienne, réalise un travail de recherche sous la direction de Monsieur Jean CALOP, pharmacien au CHU de Grenoble sur l'étude des besoins des patients atteints de myasthénie du point de vue thérapeutique. Ce travail me paraît particulièrement intéressant.

Madame Aurélie CASTELEYN souhaite, en association avec l'AFM, interroger et prendre l'avis des patients. Je vous serais très reconnaissant si vous pouviez participer à ce travail de recherche. En pratique, cela consiste à rencontrer durant 1h maximum Mme CASTELEYN qui peut se déplacer à votre domicile ou dans un lieu de votre choix. Il s'agit de répondre à un questionnaire, rien ne vous est demandé de particulier, ceci est bien sûr parfaitement gratuit, votre traitement, votre suivi médical ne seront en rien modifiés.

Si vous acceptez que Mme Aurélie CASTELEYN vous contacte téléphoniquement pour vous expliquer sa démarche et convenir d'un éventuel rendez-vous, vous n'avez rien à faire.

Si vous ne souhaitez pas participer, merci de nous le signaler :

- Soit par téléphone au
- Soit par courrier à l'adresse suivante :

Vous remerciant par avance pour votre collaboration, je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de mes salutations distinguées.

Dr

Annexe 9: Lettre d'information à destination des médecins

UFR de Pharmacie



A La Tronche,

Le

Objet : Projet de thèse d'exercice en Pharmacie

Dans le cadre de ma thèse pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie, à l'UFR de Pharmacie de Grenoble (6^{ème} année), je souhaite déterminer les besoins du patient atteint de myasthénie, du point de vue de la prise en charge thérapeutique. Mon projet est dirigé par le Professeur Jean CALOP.

Cette étude passera par un (voire deux) entretien(s) avec le patient dans un lieu de son choix.

Elle procédera avant tout par la réalisation d'un bilan médicamenteux optimisé avec votre patient, afin de lister les médicaments pris régulièrement ou non par le patient et de vérifier qu'il n'y ait pas d'interaction ou de contre-indication avec la pathologie et/ou avec le traitement que vous lui prescrivez actuellement.

La deuxième partie de l'entretien visera à identifier les besoins des patients. Le but ultime de cette thèse est d'envisager la mise en place des outils d'information et d'éducation thérapeutique pour les aider.

Pour pouvoir exploiter correctement mes données, je désire rencontrer une vingtaine de patients volontaires atteints de myasthénie. Si des patients sont concernés par cette étude, je vous serais très reconnaissante de me mettre en relation avec eux, après avoir obtenu leur consentement.

Enfin, en cas de problème, vous pourrez être contactés pour éclaircir certains points concernant les traitements prescrits, la pathologie, ...

Vous remerciant de votre participation,

Confraternellement

Melle CASTELEYN Aurélie	Professeur Jean CALOP
-------------------------	-----------------------

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE
CHU GRENOBLE - PAVILLON MOIDIEU - 38700 LA TRONCHE - 04 76 76 54 96 - FAX 04 76 76 51 00

Annexe 10: Bilan médicamenteux optimisé pour la myasthénie.
Version finale.

Bilan Médicamenteux Optimisé

1. **Allergies médicamenteuses / Effets indésirables** des traitements autres que ceux pour la myasthénie : « nom du médicament ? » « que se passe-t-il lorsque vous le prenez ? »

2. **Liste des médicaments personnels actuels prescrits/non**
indications / posologies/ plan de prise « Comment les prenez-vous ? »
!!! ne pas oublier la contraception

Médicament	dosage	Posologie	Indication...	...connue


3. **Modification ou arrêt récent** de médicaments (le patient et/ou le médecin) ; raisons ?
4. Coordonnées de votre **pharmacie d' officine habituelle** « Pouvons-nous la contacter pour des informations complémentaires sur vos traitements ? » (si besoin du nom d'un médicament...)
5. **OTC, automédication** : « Que prenez-vous comme médicaments en dehors de votre ordonnance actuelle ? » ; « Comment les prenez-vous ? sur prescription ? conseil du pharmacien ? d'un ami ?... »
- a. Pour la douleur
 - b. Maux de bouche, de gorge, rhume, ...
 - c. Stress, difficultés d'endormissement, insomnie, ...
 - d. Allergies

- e. Mal des transports
 - f. Troubles digestifs, maux de ventre, nausées, vermifuges
 - g. Autres ?
6. **Vitamines/Minéraux/Suppléments** : « quoi ? » ; « Comment les prenez-vous ? » « sur prescription ? conseil pharmaceutique ?... »
 7. **Collyres**: « quoi ? » ; « Comment les prenez-vous ? » « sur prescription ? conseil pharmaceutique ?... »
 8. **Inhalateurs/Patches/Injectables**: « quoi ? » ; « Comment les prenez-vous ? »
 9. **Antibiotiques** : ces 6 derniers mois ? Si oui, lesquels ? Pas de problèmes lors de l'utilisation ?
 10. « Avez-vous déjà pris des **anti-paludéens**, à l'occasion d'un voyage ? Lesquels ? »
 11. « Avez-vous, dans votre petite pharmacie, d'**autres médicaments** que vous avez/qu'il vous arrive d'utiliser ? » (traitement d'un conjoint ? d'un ami ?...)
 12. « Avez-vous subi une anesthésie locale/générale au cours de ces dernières années ? »
« Où ? », « Quand ? » « Y a-t-il eu des conséquences dont vous vous rappelez ? »

Rq : pour chaque item : questionner à chaque fois sur la survenue d'EI

Légende : EI : effet indésirable

Annexe 11: Questionnaire d'information à destination du patient myasthénique. Version finale.

	Patient atteint de myasthénie
	Fiche de recueil d'informations Patients
Date 10/2011 Version 4 Nombre de pages : 8	Rédigée par : A Casteleyn Validée par : A Casteleyn

Patient	Initiales : Sexe : Date de naissance : Activités professionnelles/loisirs actuels :
Type de myasthénie Muscles atteints Pathologie thymique associée ?	
Date de diagnostic & Début de traitement de la myasthénie	
Médecin(s) référent(s) de la myasthénie (A contacter si besoin pour historique)	
Autres médecins consultés (autres pathologies incluses et suivis)	
Pathologies associées	
Dernière cause d'hospitalisation	

Connaissances/Ressenti/Représentations

1^{ère} question ouverte : connaissances et représentations

« Que pouvez-vous me dire sur votre traitement de la myasthénie (nom, comment ça marche, précautions à prendre avec celui-ci, surveillance, etc.) »

2^{ème} question ouverte : Ressenti et représentation

Quels ont été les effets que vous avez ressentis avec ce(s) médicament(s) (aussi bien positifs que négatifs) ?

3^{ème} question ouverte : Connaissances et représentations

« Que pouvez-vous me dire sur la pathologie Myasthénie elle-même ? (mécanisme ? origine ? curable ?...) » « Si vous deviez expliquer à quelqu'un ce qu'est votre pathologie, le + précisément possible, que lui diriez-vous ? »

4^{ème} question ouverte : connaissances et représentations

Que pouvez-vous me dire concernant les phases possibles d'aggravations de votre pathologie ? (simple aggravation de la faiblesse musculaire ET/OU crise avec insuffisance respiratoire aiguë)

Attentes vis-à-vis de l'information donnée par les professionnels de santé

Des informations (brochures, intervention orale, cartes, ...) à propos de la myasthénie vous ont-elles été données depuis le diagnostic par les médecins, infirmières, ou tout autre professionnel de santé, ou encore par une association ? Lesquelles ?

Portez-vous un carnet ou autre support d'information permettant, en cas d'urgence, de faire savoir que vous avez une myasthénie ? Qu'est-ce ?

Cela fait plusieurs mois ou années que le diagnostic de myasthénie a été posé, auriez-vous eu besoin d'informations ou d'actions spécifiques de notre part (professionnels de santé) quand vous avez commencé le traitement

- Concernant les traitements de la pathologie ?
- Concernant la pathologie elle-même ? (mécanisme, évolution, ...)
- Concernant la prise en charge des phases d'aggravation de la myasthénie ?

Si oui lesquelles ?

Maintenant avez-vous des questions, des interrogations sur ce traitement ?

Si besoin d'informations : on peut leur demander sous quelle forme ils auraient souhaité cette information sous le médicament ? (brochure d'information, intervention orale, réunions de patients, ...)

Quelles sont vos principales préoccupations concernant cette pathologie ?	
Des recommandations à faire passer à l'ensemble des patients ayant votre pathologie ?	
Items à aborder s'ils ne ressortent avec les questions ouvertes	
Origine de la pathologie et mécanisme ?	
Quel est le mécanisme d'action des médicaments pour votre myasthénie ?	
Ont été prescrits pour combien de temps ?	
Modalités de prises (horaire, repas,...)	
Risques en cas de surdosage ? d'arrêt ?	
Effets indésirables et leur gestion : Précautions à prendre par rapport au traitement Hygiène de vie, alimentation	

Surveillance du traitement	
D'où viennent les informations ? (famille, internet, télé média, professionnel de santé...)	
Avez-vous déjà fait des crises / décompensation myasthéniques ? Ont-elles nécessité une hospitalisation ?	
Signes avant-coureur de « crise »	
Conduite à tenir en cas de crise	
Identification de facteurs pouvant aggraver la myasthénie ? (vécus/connus)	
Facteurs améliorant la faiblesse musculaire ?	



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».